



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ESTADO DA ARTE EM ONCOLOGIA MÉDICA. TUMORES DA CABEÇA E DO PESCOÇO

Trabalho submetido por
Inês Cravidão Prates Canelas
para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha avó Emilia e à minha mãe Manuela, que sempre me apoiaram e incentivaram, não só na vida académica, como em todas as fases da minha vida.

“Natural forces within us are the true healers of disease.”

Hipócrates (470-360 A.C.)

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer ao Professor Doutor Carlos Zagalo, pela oportunidade e apoio no desenvolvimento desta monografia.

À minha avó Emília e à minha mãe, que sempre me apoiaram ao longo de todo este percurso e que acreditaram, que apesar de todas as dificuldades ia tornar-me farmacêutica.

À minha madrinha Fátima, também farmacêutica, por todo o apoio e incentivo ao longo destes 5 anos e pelo grande exemplo, nesta profissão, que tenho oportunidade de seguir.

Ao Miguel Vilaça, pelo apoio constante e por sempre acreditar que eu era capaz de tudo.

Às minhas grandes amigas Filipa Gomes, Inês Sanches, Joana Luz, Maria Homem de Melo e Marta Nunes, por estarem sempre presentes, nos bons e maus momentos, pela paciência, apoio e amizade.

A todos os que me acompanharam ao longo deste percurso de 5 anos, à Ana Castelão, Mariana Antunes e Melvin Gracias.

Um especial obrigado à Sara Fernandes, por todo o apoio que me deu no desenvolvimento deste trabalho assim como pela amizade ao longo destes anos.

Um especial obrigado a Raquel Canhões, pela presença essencial neste caminho e por todo o apoio, paciência e amizade.

Um sincero obrigado a todos.

Resumo

O cancro da cabeça e do pescoço é considerado o sexto tipo de cancro mais comum na Europa e afeta sobretudo o sexo masculino.

O principal fator de risco associado ao aparecimento deste tipo de cancro é o tabagismo. No entanto o consumo de álcool e as infeções pelo vírus do papiloma humano (HPV) também se encontram intimamente relacionados com o aumento do risco de adquirir cancro da cabeça e pescoço.

Estes tumores afetam diversas áreas anatómicas como a cavidade oral, as glândulas salivares, a faringe, a laringe, a cavidade nasal e os seios paranasais. A maioria dos cancros da cabeça e do pescoço desenvolve-se no epitélio escamoso celular o qual envolve as estruturas desta região, sendo este tipo de cancro denominado de carcinoma pavimentocelular.

O diagnóstico precoce da doença é essencial para a eliminação do tumor através da terapêutica mais adequada. A escolha do tipo de tratamento depende do estadió em que o tumor se encontra e da área afetada. As principais opções terapêuticas incluem a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia.

Ao planear o tratamento, os médicos e todo o pessoal envolvido, devem ter em conta de que forma e o quão amplamente este pode afetar a qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Tumor da cabeça e pescoço; Cancro; Terapêutica; Carcinoma Pavimentocelular.

Abstract

Head and neck cancer is considered the sixth most common type of cancer in Europe and it affects especially males.

The primary risk factor associated with the onset of this type of cancer is smoking. However, alcohol consumption and Human papillomavirus (HPV) infections are also risk factors which increase the chances of developing head and neck cancer.

These tumours affect diverse anatomical areas such as oral cavities, salivary glands, pharynx, larynx, nasal cavities and paranasal sinuses. The majority of head and neck cancers develop on the squamous epithelium, involving the structures of this region. This type of cancer is denominated squamous cell carcinoma.

An early diagnosis is essential in order to eliminate the tumour through the most adequate therapeutic intervention. The type of treatment applied depends on the stage of the cancer and on the exact location of the tumour. The main therapeutic options include surgery, radiation therapy and chemotherapy.

In order to plan for treatment, doctors and the other health care professionals should take into account the vast impact it might have on the patient's quality of life.

Keywords: Head and neck tumour; Cancer; Therapy; Squamous cell carcinoma

Índice

CAPITULO 1 - Introdução	20
CAPITULO 2 - Aspectos gerais dos tumores da cabeça e do pescoço.....	23
1. Classificação Anatómica	23
1.1. Cavidade oral.....	24
1.2. Glândulas salivares	25
1.3. Faringe.....	26
1.4. Laringe	27
1.5. Cavidade nasal e Seios Paranasais	28
2. Epidemiologia.....	28
3. Etiologia e os Factores de Risco associados.....	29
4. Sinais e sintomas	31
5. Diagnóstico	32
6. Patologia	34
6.2. Carcinogénese	37
6.3. Metástases	38
7. Estadiamento e Prognostico.....	40
8. Prevenção	45
CAPITULO 3 - Tipos de Tumores	47
1. Cavidade oral.....	47
2. Glândulas salivares	47
3. Nasofaringe.....	48
4. Orofaringe.....	48
5. Hipofaringe	48
6. Laringe.....	49
CAPITULO 4 - Opções de tratamento dos tumores da cabeça e do pescoço.....	51
1. Cirurgia.....	52
2. Radioterapia.....	53

3. Quimioterapia	54
CAPITULO 5 - Fármacos aprovados nos tumores da cabeça e do pescoço	59
1. Fármacos citotóxicos.....	59
1.1. Agentes Alquilantes.....	60
1.1.1. Cisplatina.....	61
1.2. Antimetabolitos	63
1.2.1. Fluorouracilo	64
1.3. Antibióticos citotóxicos.....	65
1.3.1. Bleomicina	66
1.4. Inibidores mitóticos	68
1.4.1. Docetaxel.....	68
2. Anticorpos monoclonais	71
2.1. Cetuximab	72
CAPITULO 6 - Qualidade de vida em doentes oncológicos da cabeça e pescoço ..	75
CAPITULO 7 - Papel do Farmacêutico no acompanhamento do Doente	
Oncológico	77
CAPITULO 8 - Conclusão	79
BIBLIOGRAFIA	81

Índice de figuras

Figura 1 - Regiões anatômicas da cabeça e do pescoço 23

Figura 2 - Diagrama do pescoço mostrando os níveis dos gânglios linfáticos..... 33

Figura 3 - Fases do processo da carcinogénese 38

Índice de tabelas

Tabela 1 - Sistema de Estadiamento TMN para os tumores da cabeça e do pescoço (excluindo os tumores da nasofaringe). 42

Tabela 2 - Sistema de Estadiamento TMN para os tumores da nasofaringe. 44

Lista de Abreviaturas

5-FU – Flouorouracilo

Ac – Anticorpo

ADCC – Célula dependente de anticorpo

ADN - ácido desoxirribonucleico

Ag – Antigénio

AINE's – Anti-inflamatórios não esteroides

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

ARN – ácido ribonucleico

CCE – Carcinoma das células escamosas

CEC – Carcinoma espinocelular

CPC – Carcinoma Pavimentocelular

CPCCP – Carcinoma Pavimentocelular da cabeça e do pescoço

EBRT – Radioterapia de raio externo (do inglês *External Beam Radiotherapy*)

EBV– Vírus *Epstein-Barr*

EGFR – Recetor do fator de crescimento epidérmico (do inglês *Epidermal growth factor receptor*)

EHNS – *European Head and Neck Society*

EMA – Agência Europeia do Medicamento (do inglês *European medicines Agency*)

EORTC – *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

FACT-G – *Functional Assessment of Cancer Therapy - General*

FACT-H&N – *Functional Assessment of Cancer Therapy – Head and Neck*

FDA – *Food and Drug Administration*

Gy - *Gray*

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV – Vírus do papiloma humano

HSV – Vírus Herpes Simples

Ig – imunoglobulinas

IM - Intramuscular

IMRT – Radioterapia de Intensidade Modulada (do inglês *Intensity-Modulated Radiation Therapy*)

IPOFGP - Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil do Porto

ISH – Hibridização *in situ*

IV – Intravenosa

mAc's – Anticóps monoclonais

NK – *Natural killer*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Reacção em cadeia da polimerase (do inglês *Polymerase Chain Reaction*)

PET-CT – Tomografia por emissão de positrões (do inglês *Positron emission tomography-computed tomography*)

PF – Cisplatina + Fluorouracilo

QdV – Qualidade de Vida

QdVRS – Qualidade de vida relacionada com a saúde

QT – Quimioterapia

RCM – Resumo das características do medicamento

RM – Ressonância magnética

RT – Radioterapia

TC – Tomografia computadorizada

TGI – Tracto Gastrointestinal

TNM – Tumor, nódulos, metástases

TPF – Docetaxel + Cisplatina + Fluorouracilo

TU – Tracto Urinário

UICC – *Union Internationale Centre le Cancer*

CAPÍTULO 1 – Introdução

A origem da palavra cancro deve-se ao físico e filósofo grego Hipócrates, que é considerado o pai da medicina (*American Cancer Society*, 2012a).

O cancro desenvolve-se quando as células normais, numa determinada parte do corpo, começam a crescer de forma anormal e descontrolada, persistindo mesmo após cessação do estímulo que o iniciou, com perda total do controlo da proliferação celular. Existem diferentes tipos de cancro, no entanto, em todos eles as células continuam a crescer e a dividir-se em vez de morrer e formar novas células (Harrison *et al*, 2002).

É uma doença que se caracteriza por uma população celular que cresce e se divide sem respeitar os limites anatómicos normais, que pode invadir e destruir os tecidos adjacentes e espalhar-se, através da corrente sanguínea ou de vasos linfáticos, para lugares distantes no corpo, processo que é denominado de metástase (Sudhakar, 2009).

As neoplasias da cabeça e pescoço incluem vários tumores originados nas vias aéreas superiores, representando histologias variadas. O tipo histológico mais comum é o carcinoma pavimentocelular (CPC) ou carcinoma das células escamosas (CCE), ligado em termos etiológicos, principalmente ao tabaco, ao álcool e ao vírus do papiloma humano (DeVita, Lawrence, & Rosenberg, 2008; Ridge, Mehra, Lango, & Feigenberg, 2013).

O CPC consiste numa neoplasia epitelial invasiva com distintos graus de diferenciação ao nível do epitélio escamoso e com uma elevada tendência para originar metástases precoces e extensas (*International Agency for Research on Cancer*, s.d. -a).

A localização do tumor primário, o estadio em que a doença é diagnosticada, a possibilidade de ressecção cirúrgica, bem como fatores inerentes ao estado clínico do doente, incluindo aspetos como o estado da deglutição e das vias respiratórias, determinam o tipo de tratamento e o prognóstico dos doentes (Galbiatti *et al.*, 2013).

Nos estadios precoces da doença, estes tumores são curáveis com cirurgia e/ou radioterapia, mas por vezes com sequelas definitivas. Para os tumores local e regionalmente avançados, apesar dos tratamentos combinados envolvendo cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia, a sobrevivência não melhorou significativamente nos últimos anos (Bernardo & Nunes, 2010).

Os tumores metastizados têm um prognóstico particularmente desfavorável. O papel da quimioterapia neste tipo de cancros tem vindo a modificar-se com a descoberta de novos fármacos com atividade antitumoral intrínseca nestes tumores. Novos conceitos terapêuticos têm vindo, a ser cada vez mais desenvolvidos, como a quimioterapia de indução antes do tratamento definitivo com radioterapia ou cirurgia, a utilização de quimioterapia concomitante com radioterapia e os tratamentos com múltiplos fármacos (Ridge *et al.*, 2013).

A presente monografia teve como objetivos, clarificar e definir todas as áreas anatómicas da região da cabeça e pescoço, estudar os aspetos gerais deste tipo de tumores, dar a conhecer quais os tumores mais prevalentes a nível mundial e analisar as opções terapêuticas mais utilizadas atualmente, de forma a obter uma melhor compreensão do estado da arte em oncologia na área da cabeça e pescoço.

A metodologia escolhida no presente trabalho baseou-se numa revisão bibliográfica através das bases de dados *Pubmed* e *Medline* onde introduzi os termos “*head and neck cancer*”, “*head and neck tumor*”, “*oncology*”, “*head and neck cancer treatment*” entre outros. De forma a dar uma maior consistência a esta revisão bibliográfica foram consultados os *sites* da *American Cancer Society*, da Sociedade Portuguesa de Oncologia, do Grupo de estudos do cancro da cabeça e do pescoço, do INFARMED, entre outros.

CAPITULO 2 - Aspectos gerais dos tumores da cabeça e do pescoço

1. Classificação Anatômica

Os tumores da cabeça e do pescoço incluem um extenso grupo de tumores malignos que afetam todas as estruturas cefálicas exceto o cérebro, a medula espinhal e a base do crânio.

A região da cabeça e pescoço envolve uma grande variedade de estruturas e tipos de células, incluindo epitélio escamoso celular, glândulas, seios, osso, cartilagem, músculo, nervos, canais vasculares e estruturas linfóides (Casciato, 2012).

Anatomicamente, a região da cabeça e pescoço, como se pode verificar na figura 1, está dividida em diferentes áreas anatómicas, a cavidade oral, as glândulas salivares, a faringe, a laringe, a cavidade nasal e os seios paranasais (Brockstein & Stenson, 2013; Stenson & Poon, 2013).

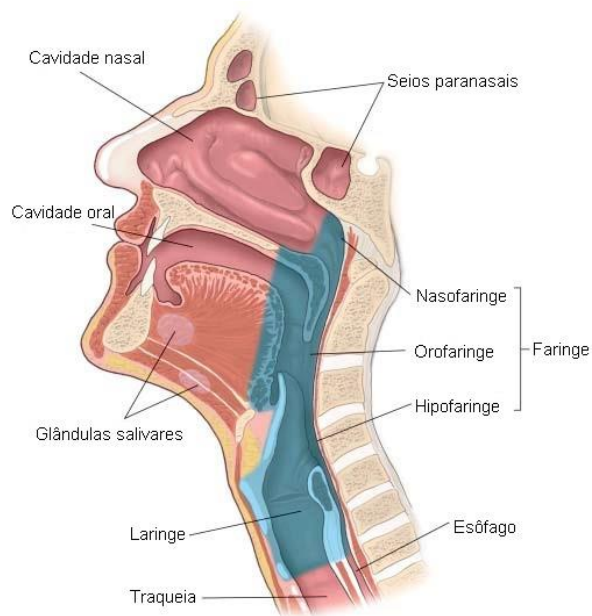


Figura 1 - Regiões anatómicas da cabeça e do pescoço (Acedido em www.medicina.net.br, 12 de Setembro de 2013)

1.1. Cavidade oral

A cavidade oral ou boca, faz parte do sistema digestivo e estende-se, superiormente, desde os lábios até à junção entre o palato duro e o palato mole e, inferiormente, dos lábios às papilas circunvaladas. Esta área inclui os lábios, a mucosa oral, os dentes, dois terços anteriores da língua, o assoalho da boca, o palato duro, a gengiva superior e inferior e o triângulo retromolar. A cavidade oral é revestida com epitélio escamoso estratificado húmido (*American Head & Neck Society*, s.d.; Ridge *et al.*, 2013).

Os lábios são estruturas musculares formadas principalmente pelo músculo orbicular e por tecido conjuntivo. A superfície exterior dos lábios está coberta por pele. Este tecido é composto por epitélio estratificado queratinizado, contudo nesta pequena área o epitélio é mais fino, menos queratinizado e mais transparente do que no resto do corpo. Na parte interna dos lábios, o epitélio é escamoso estratificado húmido assim como o da mucosa oral.

As bochechas formam as paredes laterais da cavidade oral. Estas estruturas são revestidas no seu interior por epitélio escamoso estratificado húmido e uma cobertura exterior de pele. As bochechas são formadas pelo músculo bucinador e por tecido adiposo.

O palato é composto por duas partes, uma parte anterior óssea, o palato duro, e, uma parte mole posterior, o palato mole, a qual é constituída por músculo-esquelético e tecido conjuntivo. A úvula é um apêndice do palato mole localizada na sua borda posterior.

A língua é um órgão grande, muscular, que ocupa a maior parte da cavidade oral quando a boca está fechada. Sua principal ligação na cavidade oral é através da sua parte posterior. A parte anterior da língua está ligada ao assoalho da boca por uma dobra fina de tecido chamada de freio. A parte dorsal da língua pode ser dividida em duas partes, uma porção oral, que se encontra dentro da cavidade bucal e que é revestida por papilas gustativas, e uma porção faríngea, que contém folículos linfáticos conhecidos como tonsilas linguais. As duas partes são separadas por um sulco em forma de V, o sulco terminal (Seeley, 2011; *National Cancer Institute*, s.d.; DeVita *et al.*, 2008).

1.2. Glândulas salivares

As glândulas salivares secretam a saliva, que é um líquido alcalino, uma solução aquosa de consistência viscosa, que mantém húmida a cavidade oral, amolece os alimentos e contribui para realizar a digestão. Estão divididas em dois grupos, as *major* que incluem as parótidas, as submandibulares e as sublinguais, e as *minor*, que são numerosas, encontram-se espalhadas por toda a cavidade oral e incluem as linguais, as bucais e as palatinas.

As maiores glândulas salivares são as parótidas, são glândulas serosas que se encontram localizadas anteriormente à orelha em cada um dos lados da cabeça.

As glândulas submandibulares são glândulas mistas, que contém células serosas e células mucosas e que se encontram situadas na porção posterior do assoalho da boca, abaixo da mandíbula.

As glândulas sublinguais são as menores dos três pares de glândulas salivares e localizam-se no assoalho da boca, por baixo da língua. Estas são glândulas mistas, no entanto as células mucosas estão em maior número. As glândulas salivares não têm ductos individuais, bem definidos, como os que se encontram nas glândulas submandibulares e parótidas. Contudo, são constituídas por pequenos ductos que se abrem para o assoalho da cavidade oral (Seeley, 2011; Ogawa Takemoto, Navarro, & Heshiki, 2008; *International Agency for Research on Cancer*, s.d. -b).

1.3. Faringe

A faringe é um amplo e longo canal que possibilita a comunicação entre o sistema digestivo e o sistema respiratório. Inferiormente a faringe está ligada ao sistema respiratório através da laringe e ao sistema digestivo através do esófago. A faringe divide-se em três regiões anatómicas: a nasofaringe, a orofaringe e a laringofaringe (Brockstein & Stenson, 2013).

A nasofaringe é a parte superior da faringe e estende-se desde as coanas até ao palato mole, que é um músculo incompleto constituído por tecido conjuntivo que separa a nasofaringe da orofaringe. A úvula é a extensão posterior do palato mole. A nasofaringe é revestida por epitélio pseudoestratificado colunar ciliado. A superfície posterior da nasofaringe é constituída pelas amígdalas.

A orofaringe estende-se desde a úvula até à epiglote e é constituída por epitélio escamoso estratificado. Esta região comunica com a cavidade oral através do istmo da garganta, o qual possibilita a passagem de ar, alimentos e líquidos através da orofaringe. Da orofaringe fazem também parte estruturas como as tonsilas palatinas, as tonsilas linguais, um terço posterior da língua e a parede posterior da faringe.

A laringofaringe ou hipofaringe é a parte inferior da faringe e estende-se desde a ponta da epiglote até ao esófago e, assim como a orofaringe, é forrada por epitélio escamoso estratificado. Esta estrutura anatómica inclui os seios piriformes e a superfície posterior da laringe (Snell, 2011; Grupo de estudos da cabeça e do pescoço, 2001; Seeley, 2011; “*The pharyngeal cavity: The nasopharynx, oropharynx and laryngopharynx,*” 2012).

1.4. Laringe

A laringe é um órgão do aparelho respiratório que está limitado na parte inferior pela traqueia e na parte superior por uma membrana flexível, o osso hióide, que por sua vez está fixado à cavidade oral. Esta estrutura é suportada por um conjunto de nove cartilagens que estão ligadas por ligamentos, membranas e músculos e contém as cordas vocais (Stenson & Poon, 2013).

Três das cartilagens são ímpares – tiroideia, cricóideia e epiglótica – e três são pares - aritenóideia, cuneiforme e corniculada (Seeley, 2011).

A maior das cartilagens é a cartilagem tiroideia, ou a chamada “maçã-de-adão”. A cartilagem mais inferior da laringe, localizada abaixo da cartilagem tiroideia, é a cartilagem cricóideia, a qual forma um anel completo e constitui a base da laringe. A terceira cartilagem ímpar é a epiglótica que se localiza na porção superior da laringe, atrás da língua e do osso hioide e liga-se, na sua extremidade inferior, à cartilagem tireoideia.

As cartilagens aritenóideias articulam-se, na sua base, com a porção posterior-superior da cartilagem cricóideia, e nas suas pontas superiores ligam-se às cartilagens corniculadas. As cartilagens cuneiformes estão inseridas numa membrana mucosa anterior das cartilagens corniculadas (Seeley, 2011; Drake *et al.*, 2009).

A laringe está dividida em três partes principais: a supraglote, que é a parte superior da laringe, acima das cordas vocais e inclui a epiglote; a glote, que forma a parte central da laringe onde estão localizadas as cordas vocais; e a subglote que é a parte inferior compreendida entre as cordas vocais e a (National Cancer Institute, s.d.; Stenson & Poon, 2013).

1.5. Cavidade nasal e Seios Paranasais

A cavidade nasal estende-se desde as narinas até as coanas. As narinas são as aberturas externas da cavidade nasal e as coanas são as aberturas para a faringe. A parte anterior da cavidade nasal é o vestíbulo o qual é constituído por epitélio escamoso estratificado. O palato duro é uma placa óssea coberta por uma membrana mucosa que forma o pavimento da cavidade nasal e que separa a cavidade nasal da cavidade oral. O septo nasal divide a cavidade nasal em duas partes, a direita e a esquerda. A parte anterior do septo nasal é formada por cartilagem e a parte posterior é constituída pelo osso vómer e pela placa perpendicular do osso etmóide. As conchas nasais são protuberâncias ósseas localizadas nas paredes laterais da cavidade nasal e são três, a concha nasal superior, a concha nasal média e a concha nasal inferior. Por baixo de cada concha existe uma passagem chamada meato. Dentro do meato superior e do meato médio encontram-se as aberturas dos vários seios paranasais, enquanto que dentro do meato inferior encontra-se a abertura de um ducto lacrimal (Seeley, 2011; Drake *et al.*, 2009). Os seios paranasais incluem o seio frontal, o seio maxilar, os seios etmoidais e os seios esfenoidais (Stenson & Poon, 2013).

2. Epidemiologia

O cancro da cabeça e do pescoço, de acordo com a “*European Head and Neck Society*” (EHNS), representa 5% de todos os cancros e aparecem cerca de 600 mil novos casos e 300 mil mortes por ano, a nível mundial. Na Europa é o sexto tipo de cancro mais comum e em 2012 foram diagnosticados mais de 150 mil novos doentes com tumores da cabeça e pescoço (Lefebvre & Licitra, 2013).

Em Portugal, a taxa de mortalidade relacionada com tumores malignos é considerada baixa quando comprada com a média da União Europeia. No entanto, quando se refere aos tumores malignos da cavidade oral a taxa de mortalidade é superior em Portugal do que na média da comunidade Europeia. Estes estão intimamente relacionados com o álcool e o tabaco, podendo ser esta a causa de uma prevalência mais elevada.

Os tumores da cabeça e do pescoço afetam principalmente o género masculino. Apesar de os homens terem duas a três vezes mais probabilidades de desenvolver este tipo de tumores a ocorrência desta doença tem vindo a aumentar nas mulheres devido, principalmente, ao aumento do número de mulheres fumadoras. A incidência determinada pelo sexo está dependente da localização anatómica do tumor.

Os tumores da cabeça e do pescoço, em Portugal, são responsáveis por 4% das mortes no sexo masculino e por cerca de 1% da mortalidade nas mulheres, por doença oncológica (Silveira, Sequeira, Lopes, & Monteiro, 2012; Ridge *et al.*, 2013).

A incidência do cancro da cabeça e do pescoço aumenta com a idade, principalmente, após os 50 anos de idade. Quando a etiologia do cancro está associado ao HPV, a incidência é superior em pacientes mais jovens (Ridge *et al.*, 2013).

Segundo a EHNS prevê-se que em 2020, ou seja daqui a 7 anos, o número de casos diagnosticados com cancro da cabeça e do pescoço, a nível mundial, aumente cerca de 30% devido ao crescimento e envelhecimento da população (Lefebvre & Licitra, 2013).

3. Etiologia e os Fatores de Risco associados

Os fatores de risco mais comuns associados a tumores da cabeça e pescoço são: o tabagismo, o consumo de álcool, infeções pelo vírus do papiloma humano (HPV), entre outros (Stenson, 2013; Galbiatti *et al.*, 2013).

O tabagismo é o principal fator de risco e está dependente do género, raça e intensidade e duração dos hábitos tabágicos (Stenson, 2013; Ridge *et al.*, 2013).

Na composição do cigarro existem diversas substâncias carcinogénicas, entre as quais se destacam as nitrosaminas, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e os aldeídos, como sendo os principais carcinogénicos no fumo do tabaco associados ao risco de aparecimento de cancro da cabeça e do pescoço (Galbiatti *et al.*, 2013; Casciato, 2012).

O Tabagismo está principalmente associado a tumores da cavidade oral. Diversos estudos caso-controlo demonstram que o risco relativo de desenvolver cancro nos tecidos que entram em contacto com o fumo do cigarro (bochechas, gengivas) é cerca de 50 vezes maior quando comparado com cancro em tecidos que não contactam com este potencial carcinogénico (Galbiatti *et al.*, 2013; Allerga, Gulley, & Abraham, 2010).

O consumo de álcool, por si só, é um fator de risco para o desenvolvimento de tumores ao nível da faringe e da laringe e está dependente tanto da concentração como da dose de álcool ingerido (Ridge *et al.*, 2013).

O álcool age como solvente aumentando a exposição da mucosa a agentes carcinogénicos, ampliando a absorção celular dos mesmos. Existe um sinergismo entre o tabaco e o álcool. Os indivíduos que associam o tabaco ao consumo de álcool têm um risco de desenvolver cancro da cabeça e do pescoço cerca de 40 vezes superior (Galbiatti *et al.*, 2013).

A infeção pelo HPV constitui um fator de risco, independente do uso de tabaco e álcool. Esta infeção emergente está associada ao aparecimento de tumores da cabeça e do pescoço, com especial incidência nos tumores da orofaringe. Aproximadamente 25% dos carcinomas pavimentocelulares da cabeça e pescoço (CPCCP) são HPV positivos, e o HPV-16 é, sem dúvida, o tipo mais prevalente (Galbiatti *et al.*, 2013; Betiol, Villa, & Sichero, 2013).

O papel do HPV no cancro da orofaringe é suportado por um crescente corpo de evidências. Um estudo caso-controlo realizado em 100 pacientes com cancro da orofaringe documentou que o tipo 16 de ácido desoxirribonucleico (ADN) do HPV foi encontrado em 72% das amostras dos tumores dos pacientes e que 74% dos pacientes tinham anticorpos para o tipo HPV-16 (Ridge *et al.*, 2013; Marur, D'Souza, Westra, & Forastiere, 2010).

O vírus HPV tem como principal via de transmissão a atividade sexual. A incidência do CPCCP associado ao HPV está em crescimento nos jovens adultos, facto que pode ser explicado, em parte, pelas mudanças nos comportamentos sexuais que se têm vindo a desenvolver (Betiol *et al.*, 2013).

Outros fatores de risco com menor incidência mas também significativos são a higiene oral, a exposição à radiação (a qual tem vindo a ser muito associada aos tumores das glândulas salivares), as atividades profissionais (atividades rurais, carpintaria, construção civil, entre outras), a exposição à luz ultravioleta (fator de risco para o cancro dos lábios), fatores genéticos e outras infeções virais, tais como, infeções pelo Vírus *Epstein-barr* (EBV), pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e pelo vírus Herpes Simples (HSV) (Galbiatti *et al.*, 2013; Stenson, 2013).

4. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas são geralmente secundários de uma massa detetada e/ou dor de um tumor primário ou de invasão de gânglios linfáticos ou outros tecidos e órgãos.

Os sinais e sintomas mais comuns são:

- Massa indolor no pescoço
- Odinofagia
- Disfagia
- Disfonia
- Dificuldade em pronunciar palavras
- Desconforto nas vias aéreas
- Sinusite unilateral persistente
- Hemoptise
- Trismo
- Otalgia
- Otite média
- Queda e detioração de dentes
- Paralisias de nervos cranianos
- Úlceras orais não curativas

Pacientes que tenham algum ou alguns destes sintomas por mais de quatro semanas devem dirigir-se a um otorrinolaringologista de forma a efetuarem um diagnóstico o mais cedo possível (Casciato, 2012; Allerga *et al.*, 2010).

5. Diagnóstico

Os aspetos clássicos como o historial do doente e um exame físico completo são os primeiros a serem considerados e os que justificam a execução de exames complementares.

O historial do paciente é a informação essencial para iniciar o diagnóstico e deve incluir os fatores de risco que este possa ter associados, tais como, hábitos tabágicos, consumo de bebidas alcoólicas, exposições ambientais, historial de possíveis cancros familiares, entre outros, já mencionados anteriormente, assim como os sinais e sintomas presentes, também já descritos, e um hemograma (Galbiatti *et al.*, 2013; *Cancer.net*, 2013).

Para realização de um exame físico completo deve-se examinar os nervos cranianos incluindo uma avaliação do movimento dos olhos, testes de sensibilidade da face, testes de audição, avaliação dos músculos das expressões faciais. Deve-se observar os olhos, nariz e ouvidos, para detetar qualquer sinal de massa ou sangramento; a cavidade oral incluído o hálito, os dentes, a gengiva, a língua, o assoalho da boca, as bochechas, as amígdalas e toda a superfície da mucosa; e por fim uma avaliação consistente do pescoço (Ridge *et al.*, 2013).

A análise sistemática consistente do pescoço documenta a localização de qualquer massa, sendo assim, a palpação é essencial no diagnóstico. As características mais importantes a ter em conta numa massa envolvem a sua localização, a sensibilidade, o tamanho e a mobilidade associada (*Grupo de estudos da cabeça e do pescoço*, 2001).

O pescoço é dividido em vários níveis de acordo com a sua drenagem linfática (ver figura 2). O nível I inclui os gânglios linfáticos submandibulares; o nível II compreende os gânglios linfáticos jugulares superiores; o nível III envolve os gânglios linfáticos jugulares médios; o nível IV inclui os gânglios linfáticos jugulares inferiores; o nível V contém os gânglios linfáticos do triângulo posterior; o nível VI compreende a área do compartimento anterior do osso hióide; e por fim, o nível VII é a área do mediastino superior. O conhecimento da drenagem linfática do pescoço auxilia a localizar um tumor primário, quando um gânglio linfático palpável é a sua apresentação inicial, permitindo ao médico planear o tratamento adequado para o paciente (Allerga *et al.*,

2010) (*Grupo de estudos da cabeça e do pescoço*, 2001) (Teymoortash & Werner, 2012).

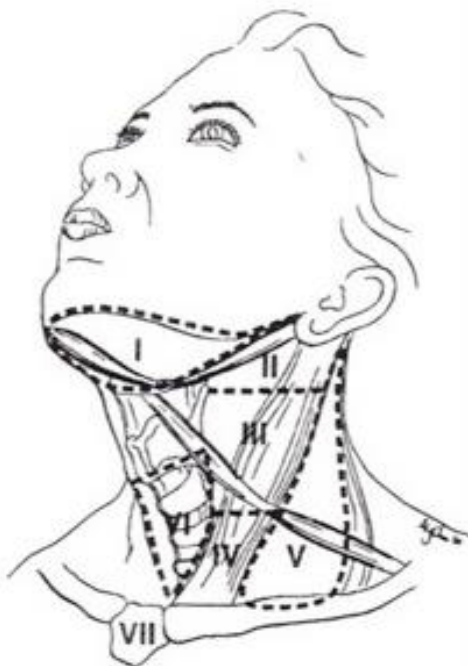


Figura 2 - Diagrama do pescoço mostrando os níveis dos gânglios linfáticos (retirado de de Allerga et al, 2010)

Os exames complementares que se podem realizar para confirmação do diagnóstico vão desde biopsias e outros exames laboratoriais a exames de imagiologia. Os exames que se devem realizar são dependentes da localização do tumor primário. Pode ser necessário recorrer-se a broncoscopias, endoscopias, nasofaringoscopias, laringoscopias, rinoscopia anterior e posterior, traqueoscopia, entre outros (*Grupo de estudos da cabeça e do pescoço*, 2001).

A biopsia consiste na remoção de uma amostra de tecido para posterior exame ao microscópio e na maioria dos casos, este exame faz parte dos exames obrigatórios, pois o diagnóstico definitivo só é possível através da análise da biopsia do tumor primário. A amostra pode ser removida por punção aspirativa por agulha fina, com um endoscópio ou recorrendo à cirurgia, que pode ser através de uma excisão (remoção total do tumor) ou incisão (remoção parcial do tumor) (National Cancer Institute, 2006).

Para detetar uma infeção pelo vírus HPV (para os tipos -16, -31, -33, -35), são realizados exames laboratoriais utilizando uma reação em cadeia da polimerase (PCR)

ou hibridização *in situ* (ISH). Também são realizados testes laboratoriais para determinação das serologias do ADN para o vírus EBV (*Grupo de estudos da cabeça e do pescoço*, 2001).

Os exames de imagiologia incluem diversos tipos de exames como o raio x, a ressonância magnética (RM), o cintilograma ósseo, a tomografia computadorizada (TC), a tomografia computadorizada por emissão de eletrões (PET-CT) e a ortopantomografia.

Os exames são seleccionados consoante a localização do tumor. Caso o tumor se localize na zona da mandíbula é necessário realizar a TC e a ortopantomografia. No caso de haver necessidade de avaliar metástases à distância recorre-se ao cintilograma ósseo e à TC. Uma alternativa a estes exames com maior especificidade e maior sensibilidade é a PET-CT (*Grupo de estudos da cabeça e do pescoço*, 2001; *National Cancer Institute*, s.d.; Stenson & Poon, 2013; Teymoortash & Werner, 2012).

Os resultados obtidos através do diagnóstico vão permitir a diferenciação dos doentes pelo estadiamento em que se encontra a doença, ou seja, são classificados segundo o patamar de gravidade da doença. Assim, o tratamento que irão receber será o mais adequado de acordo com as suas necessidades (Teymoortash & Werner, 2012).

6. Patologia

A maioria dos tumores da cabeça e do pescoço são do CCE e podem ser classificados em três tipos com base na sua histologia: os tumores bem diferenciados, que são caracterizados por apresentarem um nível de queratinização superior a 75%; os tumores moderadamente diferenciados com um nível de queratinização entre 25% e 50%; e por último os tumores pouco diferenciados, com queratinização inferior a 25%. No entanto o grau histológico não é um indicador consistente do comportamento clínico dos tumores (Ridge *et al.*, 2013).

Um grande número de lesões não invasivas pode desenvolver-se ao longo da mucosa escamosa que envolve diversas estruturas da cabeça e do pescoço. Há uma sequência progressiva da doença atípica/displasia passando pelo carcinoma *in situ*, o qual é

caracterizado pela presença de alterações atípicas por todo o epitélio, com perda completa de estratificação, até atingir o carcinoma invasivo.

A displasia é caracterizada pela presença de anomalias celulares, deficiente maturação e estratificação epitelial. É um termo clínico que pode ser diferenciado em displasia ligeira, moderada ou grave. Na progressão de uma displasia leve para uma displasia grave as anomalias celulares tornam-se mais acentuadas, as mitoses ficam mais aparentes e estas mudanças vão-se tornando cada vez mais profundas a nível epitelial.

Leucoplasia e eritroplasia são termos clínicos para definir lesões que se apresentam como placas brancas e avermelhadas, respetivamente, localizadas nas membranas mucosas, mas que não definem uma patologia específica. Ao contrário da leucoplasia, que raramente está associada à evolução da doença para maligna, a eritroplasia, associada a displasia, evolui para carcinoma maligno em cerca de 40% dos casos (Ridge *et al.*, 2013; Haines, 2013).

6.1. Genética molecular dos tumores da cabeça e pescoço

O cancro surge devido a alterações de ADN. Estas alterações podem surgir como consequência de erros de replicação aleatórios, exposição a carcinogénicos ou processos defeituosos de reparo do ADN.

Embora praticamente todos os tipos de cancro sejam doenças genéticas, a maioria não é de origem hereditária. Certos indivíduos herdam uma mutação que os predispõe ao cancro, mas mesmo nessa situação adicional são necessárias mutações somáticas para que um tumor se desenvolva. Num cancro verdadeiramente acidental, todas as mutações responsáveis pelo fenótipo maligno surgem em nível somático. Tais cancros são causados por alterações genéticas, mas não tem implicações hereditárias (Harrison *et al.*, 2002).

Cada passo da progressão da doença é seguido de alterações genéticas e epigenéticas a nível dos cromossomas resultantes tanto da perda como do ganho de material genético

e, consequentemente perda ou ganho de função celular (Goloni-bertollo, Neoplasms, & Markers, 2006).

Os genes que promovem o crescimento e diferenciação celular normal são conhecidos como proto-oncogenes. A sua ativação por mutação, amplificação genética, translocações cromossômicas, rearranjo ou desregulação converte-os em oncogenes. Os oncogenes quando ativados levam a uma proliferação anormal da célula, produzindo oncoproteínas e levando assim ao aparecimento de um tumor.

Os genes que normalmente restringem o crescimento tumoral são conhecidos como supressores tumorais. Quando estes são inativados, a sua função é perdida o que leva a um crescimento celular desregulado, contribuindo assim para o fenótipo maligno (Colombo & Rahal, 2009; Harrison *et al*, 2002).

A ativação dos proto-oncogenes e a inativação dos genes supressores leva a alteração dos genes que regulam a apoptose e a alteração dos genes reparadores de ADN. Quando os sistemas de reparo são deficientes, devido a uma mutação hereditária ou adquirida, a taxa de acumulação de mutações através do genoma aumenta à medida que ocorrem as divisões celulares. Se ocorre uma mutação nos genes reguladores da apoptose, as células com lesões no ADN não vão ser eliminadas. A probabilidade de surgimento de neoplasia maligna aumenta de acordo com a extensão em que essas mutações envolvem oncogenes e genes supressores tumorais (Harrison *et al*, 2002).

A acumulação destas alterações nos oncogenes e nos genes supressores tumorais pode levar ao desenvolvimento de cancro da cabeça e do pescoço. Percursos que podem estar criticamente alterados neste tipo de tumores incluem o proto-oncogene ciclina D1, o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), os genes supressores p53, p16 e p21, o retinoblastoma (RB1), o recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), entre outras moléculas importantes que podem servir de alvos terapêuticos (Koontongkaew, 2013).

6.2. Carcinogénese

A carcinogénese é um processo dinâmico com múltiplas etapas no qual interagem vários fatores que surgem em resposta a um agente causal. Um grande número de agentes causa alterações genéticas e induzem transformação neoplásica nas células e estão divididos em três categorias: carcinogéneos químicos, carcinogéneos físicos e carcinogéneos biológicos (Harrison *et al*, 2002).

A primeira etapa é a fase de iniciação, onde ocorre exposição a agentes iniciadores e promotores da carcinogénese levando ao desenvolvimento do cancro, caso não sejam ativados os fatores protetores como a apoptose. Nesta fase as células encontram-se geralmente alteradas, embora ainda não seja possível detetar-se clinicamente um tumor. A exposição a um agente inicial não implica o imediato desenvolvimento de um tumor. Existe uma série de alterações que ocorrem após a fase inicial, induzidas não só pelo agente cancerígeno, mas também por outras substâncias promotoras, que isoladamente não induzem o crescimento e proliferação tumoral.

Na segunda fase, a fase de promoção, as substâncias promotoras juntam-se ao agente inicial e desencadeiam um processo de alteração celular. Inicialmente a transformação da célula iniciada em célula maligna é um processo que ocorre de forma lenta e gradual. Mas as células alteradas podem persistir nos tecidos por um elevado período da vida do indivíduo, criando autonomia. As células modificadas serão submetidas à ação de agentes promotores. A suspensão do contacto com os agentes promotores muitas vezes interrompe o processo da oncogénese nesta fase.

A terceira e última fase é a fase de progressão que se caracteriza pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Nesta fase o cancro já está instalado vai evoluindo até ao aparecimento das primeiras manifestações clínicas da doença (ver figura 2) (Oliveira, Colaço, Chaves, & Guedes-pinto, 2007; Coghlin & Murray, 2010; Casciato, 2012).

O balanço final pode ser expresso numa aparente falta de crescimento ou até numa regressão do tumor se os fatores inibidores do indivíduo estiverem íntegros (Casciato, 2012).

Existem várias substâncias que induzem o crescimento celular, mas só as que provocam o crescimento tumoral podem ser designados como agentes promotores (National Cancer Institute, 2006).

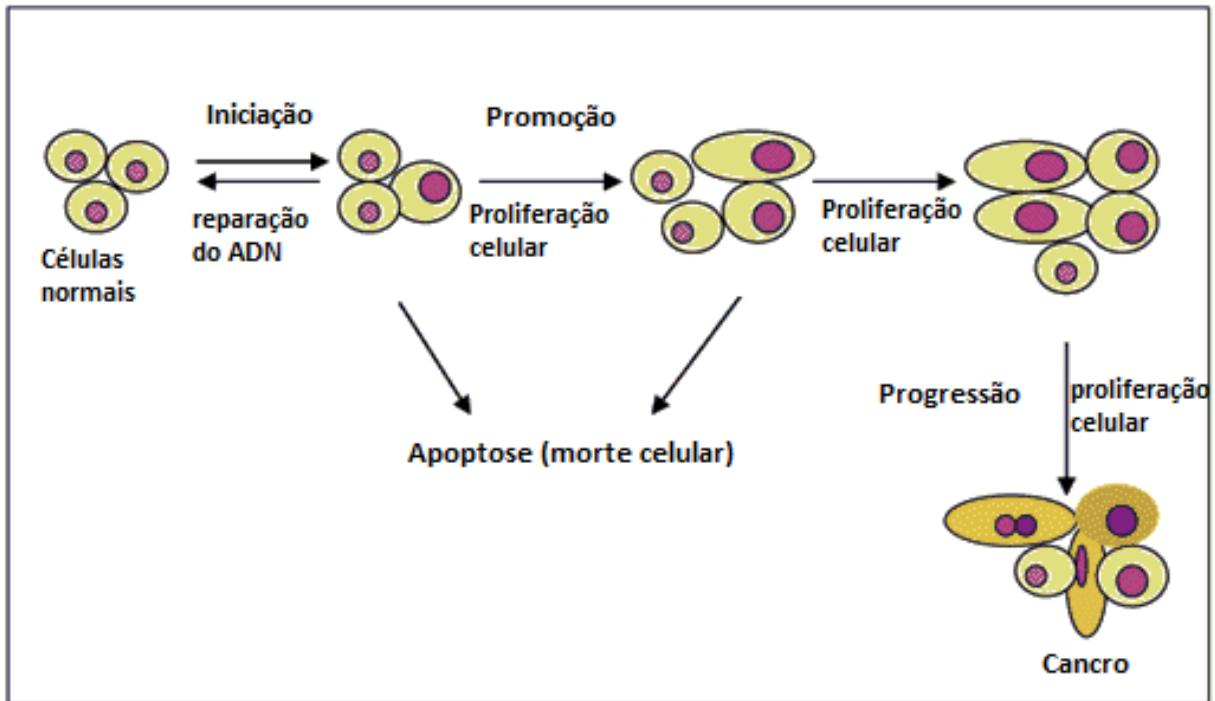


Figura 3 - Fases do processo da carcinogénese. (Adaptado de Oliveira et al, 2007)

6.3. Metástases

As células cancerígenas crescem e dividem-se rapidamente e não morrem quando deveriam, como resultado, muitas vezes formam uma massa de tecido chamado de tumor, o qual vai crescendo e pode invadir outros tecidos e órgãos mais próximos. Estas células também podem entrar na corrente sanguínea ou no sistema linfático e espalharem-se para os gânglios linfáticos ou outros órgãos onde se podem formar novos tumores. Este crescimento neoplásico para outros órgãos ou tecidos é um processo chamado metástase. As metástases são a principal causa de morbidade e mortalidade associadas ao cancro (Haines, 2013).

A circulação das células tumorais é necessária para a formação de metástases mas não é suficiente, na medida em que é possível detetar células tumorais circulantes em

pacientes que nunca desenvolveram metástases. A metástase só ocorre após um número suficiente de células tumorais, com as alterações genotípicas e fenotípicas necessárias, entrar em circulação. Para que a metástase tenha êxito, é necessário que as células consigam alcançar a localização secundária, formar aí novas colônias e evitar as defesas locais e sistêmicas do hospedeiro.

Os tumores malignos disseminam através de três vias possíveis: através de invasão linfática ou hematogénica; através das cavidades corporais anatómicas e através da combinação das vias referidas, devido às inúmeras intercomunicações dos sistemas linfático e hematogénico (Harrison *et al*, 2002).

O processo metastático é altamente dinâmico e interligado com os processos fisiológicos e, inclui diversos passos como: libertação de células da massa tumoral primária, invasão de tecidos adjacentes, disseminação sanguínea, circulação sistémica de células tumorais isoladas ou agregadas na corrente sanguínea, deposição nos capilares sanguíneos da nova região anatómica, infiltração de tecido adjacente, crescimento tumoral na nova localização e, por fim, recomeço do processo.

Durante todo este processo as células tumorais têm de enganar o sistema imunitário, perder a ligação aos fatores de crescimento normais e promover a angiogénese. A angiogénese apresenta uma dupla função para o crescimento do tumor primário e disseminação de células com consequente metastização (Yokota, 2000; Talmadge & Fidler, 2010).

As alterações ocorridas a nível genético no tumor primário são superiores no tumor secundário. O contínuo aparecimento de células geneticamente alteradas e o seu potencial invasivo representam a maior dificuldade no tratamento da doença metastática (Wienberg & Valastyan, 2012).

7. Estadiamento e Prognóstico

Os estadios da doença descrevem a gravidade do cancro com base no tamanho e localização do tumor primário, na presença ou ausência de metástases e extensão, número e tamanho das metástases, caso estas se encontrem presentes (Brockstein & Stenson, 2013).

É importante ter conhecimento do estadio do cancro para estimar o prognóstico de um paciente assim como para identificar ensaios clínicos que possam ser uma opção de tratamento adequado para o paciente em questão.

A definição dos estadios em que a doença se encontra é baseada em informações clínicas, exames imagiológicos, exames físicos, testes laboratoriais, relatórios patológicos e relatórios cirúrgicos, de forma a ter conhecimento da progressão do cancro (Stenson & Poon, 2013).

O sistema TNM (tumor, nódulo, metástase) proposto pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e pela *Union Internationale Centre le Cancer* (UICC), é o sistema mais utilizado, a nível mundial, para definir os estadios do cancro (ver tabela 1 e tabela 2).

A Classificação “T” indica a extensão e tamanho de um tumor primário e varia dependendo da anatomia do local afetado.

A Classificação “N” é baseada no tamanho, número e localização dos gânglios linfáticos e é a mesma em todos os locais da cabeça e pescoço possivelmente afetados, exceto no carcinoma da nasofaringe.

A Classificação “M” representa as metástases mais distantes.

O estadio IV é dividido em três grupos que representam a doença localmente já avançada mas ainda operável (IVA), a doença localmente já avançada não operável (IVB) e a doença com metástases distantes (IVC) (*American Joint Comittee on Cancer*, s.d.; Allerga *et al.*, 2010).

O prognóstico da doença está fortemente relacionado com o estadio definido no diagnóstico. Para muitos tipos de tumores da cabeça e pescoço diagnosticados no estadio I, a taxa de sobrevivência dos pacientes é superior a 80%. No caso de pacientes diagnosticados já no estadio III e IV a taxa de sobrevivência diminui para menos de 40%. A maioria dos pacientes com tumores da cabeça e pescoço encontram-se no estadio III ou IV no momento do diagnóstico (Allerga *et al.*, 2010).

Tabela 1 - Sistema de Estadiamento TMN para os tumores da cabeça e do pescoço (excluindo os tumores da nasofaringe). (Adaptado de: *AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer-verlag, 2010*).

Tumor primário (T)			
TX	Tumor primário não pode ser avaliado		
T0	Sem evidência de tumor primário		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Tumor com dimensão máxima de 2cm		
T2	Tumor com dimensão ente 2 e 4 cm		
T3	Tumor com dimensão superior a 4cm		
T4	Tumor que invade estruturas adjacentes		
T4a	Tumor moderadamente avançado localmente (possivelmente ressecável)		
T4b	Tumor bastante avançado localmente (irresecável)		
Gânglios Linfáticos (N)			
NX	Gânglios linfáticos não podem ser avaliados		
N0	Sem metástases nos gânglios linfáticos		
N1	Metástases num único gânglio homolateral com dimensão superior a 3cm		
N2a	Metástases num único gânglio homolateral com dimensão entre 3 e 6cm		
N2b	Metástases em mais do que um gânglio homolateral com dimensão não superior a 6cm		
N2c	Metástases em mais do que um gânglio bilateral ou contralateral, não superior a 6cm		
N3	Metástases num gânglio linfático com dimensão superior a 6cm		
Metástases a distância (M)			
M0	Sem metástases à distância		
M1	Com metástases à distância		
Estadiamento agrupado			
0	T <i>in situ</i>	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0

III	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4a	N0, N1, N2	M0
IVB	T4b	Qualquer N	M0
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 2 - Sistema de Estadiamento TMN para os tumores da nasofaringe.(Adaptado de *AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer-verlag, 2010*).

Nasofaringe (T)			
T1	Tumor limitado à nasofaringe, com ou sem envolvimento da orofaringe, cavidade nasal mas sem envolvimento parafaríngeo		
T2	Tumor com envolvimento parafaríngeo		
T2a	Tumor com envolvimento da orofaringe/cavidade nasal sem envolvimento parafaríngeo		
T2b	Tumor com envolvimento parafaríngeo		
T3	Tumor invade estruturas ósseas do crânio e/ou seios paranasais		
T4	Tumor com envolvimento intracraniano e/ou envolvimento dos nervos cranianos, fossa infra temporal, hipofaringe, órbita ou músculos mastigatórios		
Gânglios Linfáticos (N)			
N1	Gânglio cervical unilateral, gânglio retrofaríngeo unilateral ou bilateral, <6 cm de maior diâmetro, acima da fossa supraclavicular		
N2	Gânglios linfáticos cervicais bilaterais, 6 cm de maior diâmetro, acima da fossa supraclavicular		
N3	Metástases em gânglios linfáticos> 6 cm de diâmetro (N3a) ou na fossa supraclavicular (N3b)		
Metástases a distância (M)			
M0	Sem metástases à distância		
M1	Com metástases à distância		
Estadiamento agrupado			
0	T <i>in situ</i>	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IVA	T4	N0, N1, N2	M0
IVB	Qualquer T	N3	M0

IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1
-----	------------	------------	----

8. Prevenção

A prevenção do cancro da cabeça e do pescoço, tal como a prevenção de todos os tipos de cancro, baseia-se em evitar fatores de risco. Nem todos os fatores de risco são evitáveis, tais como a idade (Allerga *et al.*, 2010).

A recomendação mais importante na prevenção é a redução/cessação dos hábitos tabágicos e da ingestão de álcool. Pelo menos três quartos de todos os cancros da cavidade oral podem prevenir-se pela eliminação dos hábitos tabágicos e pela redução do consumo de álcool. A remoção destes dois fatores de risco também reduz o risco de recorrência ou de um tumor secundário em pacientes com cancro da cavidade oral. A cessação tabágica está associada a um declínio rápido no risco de cancro da cavidade oral com uma redução no risco de 50% em 3 a 5 anos. A redução ou cessação dos hábitos tabágico se a da ingestão de álcool, logo depois de diagnosticado um tumor, reduz a taxa de mortalidade significativamente (Jerjes *et al.*, 2012).

Uma alimentação equilibrada também pode prevenir ou retardar o desenvolvimento do cancro da cabeça e do pescoço. Certos alimentos têm propriedades antitumorais, tais como algumas frutas e vegetais, e bloqueiam as enzimas responsáveis pela ativação tumoral conferindo assim um efeito protetor.

Outras atitudes podem ser postas em prática de forma a prevenir este tipo de tumores, tais como quiser a exposição ao fumo do tabaco e a agentes cancerígenos ambientais, a realização de exames de prevenção para o HPV, realização da vacinação contra o HPV, manter uma boa saúde oral e controlar o *stress* (Galbiatti *et al.*, 2013).

CAPITULO 3 - Tipos de Tumores

1. Cavidade oral

Os tumores da cavidade oral representam cerca de 30% de todos os tumores da cabeça e do pescoço (Genden et al., 2010). A maioria dos tumores da cavidade oral tem origem nas células escamosas. Estas células são finas, lisas e revestem as estruturas a maioria das áreas anatómicas pertencentes à cavidade oral. Estes tipos de tumores desenvolvem-se, geralmente, a partir de áreas de leucoplasia, são denominados de carcinomas espinocelulares (CEC) ou de CPC e envolvem cerca de 95% dos tumores da cavidade oral (Ridge et al., 2013; *American Head & Neck Society, s.d.*).

Outros tipos de tumores que se podem desenvolver na cavidade oral incluem melanomas, linfomas e sarcomas (Genden *et al.*, 2010).

2. Glândulas salivares

Os tumores das glândulas salivares variam consideravelmente nos seus padrões histológicos e comportamento clínico. O tumor mais comum é o adenoma pleomórfico, compreendo cerca de metade de todos os tumores das glândulas salivares, tem um padrão benigno, como é o caso de outros tumores incluindo o Tumor de *Whartin*, o adenoma das células basais e o adenoma canalicular. Os tipos de tumores malignos mais comuns abrangem o carcinoma mucoepidermoide, o carcinoma adenóide cístico ou cilindroma, o adenocarcinoma polimorfo de baixo grau, o carcinoma de células acinares e o ex-adenoma pleomórfico, o qual se origina em adenomas pleomórficos pré-existentes ou nas suas recorrências (*International Agency for Research on Cancer, s.d.-b*).

3. Nasofaringe

Os tumores mais comuns da nasofaringe são neoplasias epiteliais não glandulares e não linfáticas e foram divididos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em três tipos: o tipo I que envolve o carcinoma pavimentocelular queratinizado, o tipo II que inclui o carcinoma pavimentocelular não queratinizado e o tipo III onde se encontra o carcinoma não diferenciado. O tipo II é o tipo mais comum, e é muitas vezes denominado de linfoepitelioma devido a presença de muitos linfócitos entre as células cancerosas (Breda *et al.*, 2010).

4. Orofaringe

A maioria dos tumores da orofaringe é do tipo pavimentocelular, mas menos diferenciados a nível histológico que os tumores da cavidade oral (Casciato, 2012).

Atualmente os CPC da orofaringe são morfologicamente classificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em três grupos: os bem diferenciados, os moderadamente diferenciados e os pouco diferenciados. Pode ainda distinguir-se separadamente e menos comuns outras variantes histológicas de tumores como o adenocarcinoma, o carcinoma basal e o carcinoma verrucoso.

A maioria dos carcinomas pavimentocelulares da orofaringe estão intimamente relacionados com o HPV e têm uma aparência de tecido não queratinizado, enquanto que os tumores não relacionados com o HPV são tipicamente queratinizados (Chernock, 2012).

5. Hipofaringe

A maioria dos tumores da hipofaringe é do tipo pavimentocelular, frequentemente apresentam um estadio avançado (estadio II ou III) no momento do diagnóstico e têm, em geral, o prognóstico mais adverso dos tumores da faringe. Estes são geralmente

agressivos e crescem numa área de abundante drenagem linfática (Casciato, 2012; Chernock, 2012).

A disseminação local difusa é comum e deve-se à extensão do tumor dentro da submucosa. A abundância de drenagem linfática leva a uma maior incidência de metástases nos nódulos linfáticos do que os outros tumores da cabeça e pescoço. No diagnóstico, cerca de 70% a 80 % dos pacientes com tumores da hipofaringe tem metástases linfáticas palpáveis. Em geral, de 20% a 25% dos pacientes com cancro da hipofaringe podem desenvolver um segundo tumor primário dentro de 5 anos, geralmente na cabeça e no pescoço (Cancer.Net, 2013).

6. Laringe

Os tumores da laringe podem ocorrer em três áreas anatómicas: na supraglote, na glote e na subglote. A maioria dos tumores que ocorrem no epitélio que cobre as diferentes áreas da laringe é do tipo CPC. No entanto, outros tipos de tumores podem surgir, embora com menor incidência, como sarcomas, adenocarcinomas e tumores neuroendócrinos (Casciato, 2012).

7. Cavidade Nasal e Seios Paranasais

A cavidade Nasal e os seios paranasais são constituídos por várias camadas de tecido e cada uma das camadas contém diferentes tipos de células, o que leva a possibilidade de se desenvolverem diferentes tipos de tumores dependendo de cada célula.

Os tumores da cavidade nasal e dos seios paranasais podem ser benignos ou malignos. Os tumores benignos que podem surgir nestas áreas anatómicas são, por exemplo, pólipos, papilomas, angiofibromas e hemangiomas.

Os tumores malignos da cavidade nasal e dos seios paranasais, com o tempo, podem crescer no tecido circundante e espalhar-se para outras partes do corpo. O CPC é o tipo mais comum destas regiões anatómicas, no entanto, existem outros tipos malignos que se

podem desenvolver, mas com menor frequência, nestas zonas e incluem: adenocarcinomas, linfomas, melanomas, carcinomas neuroendócrinos e sarcomas (Werning, Amdur, & Yeung, 2012; *Cancer Research UK*, 2013).

CAPITULO 4 - Opções de tratamento dos tumores da cabeça e do pescoço

O objetivo básico do tratamento dos tumores de cabeça e pescoço é a remoção ou destruição da totalidade do tumor e a redução das possibilidades de recidiva. O tratamento vai depender da localização do tumor, do seu estadiamento, das suas dimensões e das condições gerais do doente (*Cancer.Net*, 2013).

A maioria dos tumores da cabeça e pescoço que forem diagnosticados precocemente, podem ter cura. Apesar de a eliminação do tumor ser o principal objetivo do tratamento, a preservação da função dos nervos mais próximos, órgãos e tecidos também é muito importante. Ao planejar o tratamento, os médicos devem considerar o quanto e de que forma este pode afetar a qualidade de vida do paciente (Ridge *et al.*, 2013).

O tratamento de doentes com tumores da cabeça e do pescoço é complexo. A escolha da opção de tratamento depende do estadio em que a doença se encontra assim como das áreas anatómicas afetadas. Antes de iniciar qualquer tratamento o paciente deve ser avaliado por uma equipa de especialistas, que pode incluir médicos oncologistas e especialistas em radioterapia, cirurgiões, médicos otorrinolaringologistas, dentistas, fisioterapeutas, terapeutas da fala, psiquiatras, enfermeiros e nutricionistas. A avaliação pode também incluir testes para detetar possível infeção por HPV. Conforme já descrito neste trabalho, o HPV tem sido associado a um maior risco para alguns tipos de tumores de cabeça e pescoço. Em alguns casos, se uma infeção por HPV for detetada, pode também ser um fator importante na determinação do tipo de tratamento mais eficaz (Bernardo & Nunes, 2010; Galbiatti *et al.*, 2013).

Em geral, os pacientes com tumores da cabeça e do pescoço podem ser divididos em três grupos: os com doença localizada, os com doença local ou regionalmente avançada, e os com doença recorrente e/ou metastática (Harrison *et al*, 2002). As principais opções de tratamento são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. Tanto a cirurgia como a radioterapia são efetivos como tratamento isolado para pacientes cuja doença se encontra no estadio I ou II sem envolvimento detetável dos gânglios linfáticos nem metástases distantes e para grande parte das localizações anatómicas. Para a maioria dos pacientes com doença local ou regionalmente avançada (estadio III ou IV) a terapêutica combinada é a opção mais indicada (Casciato, 2012; Bernardo & Nunes, 2010).

As opções de tratamento e recomendações vão depender de vários fatores, incluindo o tipo e estadio do tumor, possíveis efeitos secundários, saúde do paciente em geral e as suas preferências (*Cancer.Net*, 2013).

1. Cirurgia

O procedimento cirúrgico é o tratamento mais antigo para todos os tipos de cancro e continua a ser eficaz nos dias de hoje, podendo ou não ser realizado em combinação com radioterapia. A cirurgia fornece a melhor oportunidade para a sobrevivência a longo prazo caso o tamanho, localização do tumor e estruturas envolvidas permitam o procedimento, no entanto, a morbilidade associada á cirurgia pode ser substancial (Bernardo & Nunes, 2010; Harrison *et al*, 2002).

Na maioria dos casos, o cirurgião remove o tumor, algum tecido em torno dele, o que pode ajudar a prevenir um novo crescimento do tumor, e pode também remover alguns gânglios linfáticos próximos. Um tumor é considerado muitas vezes irressecável caso o cirurgião acredite não ser possível a total remoção do mesmo (Galbiatti *et al.*, 2013).

Quando a cirurgia é utilizada, abordagens cirúrgicas tradicionais, como é o exemplo da ampla excisão local, são usadas nos tumores da cavidade oral, que são facilmente acessíveis. Técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, como a ressecção a laser e a cirurgia robótica tensoral têm demonstrado melhorias no acesso, nos resultados funcionais e na morbilidade em tumores noutros locais como a orofaringe e laringe, que não são facilmente acessíveis através de abordagens cirúrgicas padrão (Ridge *et al.*, 2013; Rinaldi, Pagani, Torretta, & Pignataro, 2013).

A cirurgia pode afetar a aparência do rosto ou pescoço e/ou pode interferir com a fala, a visão e as funções da boca, incluindo mastigação, deglutição ou até mesmo o olfato e paladar (Galbiatti *et al.*, 2013). No entanto, esta também pode ser utilizada, após ressecção definitiva, como cirurgia reconstrutiva, para melhorar o aspeto e funcionamento da região afetada contribuindo assim, significativamente, para o benefício psicológico do paciente (Harrison *et al*, 2002).

Em geral, dependendo da localização, fase, e do tipo de tumor, alguns pacientes podem precisar de mais do que uma cirurgia. Por vezes, não é possível remover o tumor na totalidade e tratamentos complementares podem ser necessários. Por exemplo, a cirurgia pode ser seguida de radioterapia e/ou quimioterapia para destruir as células cancerígenas que não foram removidas durante a cirurgia (*Cancer.Net*, 2013).

2. Radioterapia

A Radioterapia (RT) é uma importante modalidade terapêutica para tumores da cabeça e do pescoço que consiste no uso de raios de elevada energia para destruir as células cancerígenas. O principal objetivo da RT é a administração de uma dose rigorosa de radiação, num volume tumoral previamente definido, causando os mínimos danos possíveis nos tecidos adjacentes, resultando na diminuição ou erradicação do tumor (Casciato, 2012; Allerga *et al.*, 2010).

A RT é muitas vezes preferida em relação à cirurgia, pois obtém melhores resultados a nível de preservação de órgãos e pode igualmente substituir a cirurgia quando o tumor não é ressecável. Para lesões mais avançadas a RT é frequentemente utilizada quer como terapia adjuvante após ou pré cirurgia ou em combinação com quimioterapia. A RT pode ser utilizada para diminuir a dor, a pressão e outros sintomas causados pelo tumor, quando não é possível eliminar completamente a doença, o chamado tratamento paliativo (Song, 2012).

A RT pode ser administrada ao paciente de duas formas diferentes, consoante a localização da fonte de radiação, definindo-se assim dois tipos de radioterapia: a externa e a interna. Se a fonte de radiação for externa, ou seja, se esta se localizar a uma distância considerável do paciente, é designada radioterapia de raio externo (EBRT). Caso a fonte de radiação se encontre colocada no interior do paciente, ou seja, no tumor ou perto deste, denomina-se por braquiterapia (Casciato, 2012; Song, 2013).

A técnica de radioterapia de raio externo mais recente é designada de radioterapia de intensidade modulada (IMRT). Esta técnica permite a modulação da intensidade do

feixe de radiação, o que permite graduações diferentes de doses sobre áreas com atividade tumoral também diferente. O plano de IMRT permite doses mais elevadas libertadas diretamente na zona tumoral enquanto há uma diminuição da toxicidade provocada nos tecidos normais adjacentes (Pütz & Wenz, 2012; Nguyen *et al.*, 2013).

Para expressar a quantidade de radiação absorvida pelos tecidos utiliza-se uma unidade internacional, o *Gray* (Gy), definido como 1 joule por quilograma (Harrison *et al.*, 2002). O controlo tumoral envolve uma relação proporcional entre a dose de radiação e o número de células existentes no tumor (volume do tumor). Para controlar os tumores da cabeça e do pescoço no estadio inicial, geralmente é necessário cerca de 50 Gy de radiação enquanto tumores nos estadios T3-T4 requerem doses de 70 Gy.

Diferentes esquemas de tratamento são utilizados a nível mundial. O tratamento convencional para os tumores da cabeça e do pescoço consiste em 5 frações semanais de 1.8 a 2.0 Gy, durante 6 a 7 semanas, obtendo uma dose total entre 60 a 70 Gy (Song, 2013).

Reações adversas à radioterapia irão depender do volume e do local irradiados, da dose total, do fracionamento, da idade e condições clínicas do paciente assim como dos tratamentos associados. Os efeitos adversos mais comuns devido à toxicidade da radiação incluem dermatite, mucosite oral, perda do paladar, xerostomia, disfagia, perda de cabelo, caries, infeções como a candidíase oral, entre outros (Agarwal, Upadhyay, & Agarwal, 2012). O paciente deve realizar uma avaliação dentária incluindo possíveis necessárias extrações antes de iniciar a RT, pois uma extração numa mandíbula irradiada pode levar a osteonecrose da mesma (Grupo de estudos da cabeça e do pescoço, 2001).

3. Quimioterapia

A quimioterapia (QT) é o uso de substâncias químicas como terapêutica dos diversos tipos de cancro. Enquanto a RT e a cirurgia removem, matam ou danificam as células cancerígenas numa determinada área do corpo, a QT pode atuar por todo o corpo. A QT é fornecida através da corrente sanguínea para matar as células cancerígenas,

geralmente, parando a capacidade das células de crescer e de se dividir (Rang & Dale, 2012).

Na QT pode ser administrado um único fármaco ou uma associação de vários fármacos. Esta associação de fármacos que atuam com diferentes mecanismos de ação, sinergicamente, tem como finalidade diminuir a dose de cada fármaco individual e aumentar a resposta terapêutica. A decisão por um esquema terapêutico ou pela administração de um único fármaco depende do estadió em que o paciente se encontra (Galbiatti *et al.*, 2013).

No tratamento dos tumores da cabeça e do pescoço a QT tem vindo a ser investigada em três abordagens diferentes: quimioterapia de indução, quimioterapia concomitante com radioterapia e quimioterapia adjuvante (Fabregas *et al.*, 2013).

A QT de indução, também denominada de QT neoadjuvante é a utilização de QT como terapêutica inicial antes de qualquer outra modalidade isolada ou combinada. Os objetivos da QT de indução são diminuir o risco de metástases, aumentar a sensibilidade ao tratamento posterior assim como a taxa de preservação de órgãos e reduzir o volume do tumor antes da cirurgia ou radioterapia. Por outro lado, a atividade dos fármacos é melhor em tecidos bem vascularizados e não danificados, ou seja, antes do efeito da cirurgia ou RT. Assim, há melhor tolerância a possíveis efeitos secundários já que as modalidades não são simultâneas e a resposta à QT de indução pode predizer a resposta à RT (Allerga *et al.*, 2010; Vokes, 2010).

A Quimioterapia de indução tem sido estudada em numerosos ensaios de fase III, seguida por cirurgia definitiva, por cirurgia concomitante com radioterapia ou por radioterapia isolada. Uma meta-análise baseada em 40 estudos clínicos randomizados foi realizada com o objetivo de conhecer o impacto da QT de indução em pacientes com carcinoma pavimentocelular da cabeça e do pescoço ressecável. Não se obteve diferenças significativas na sobrevivência ou na recorrência do tumor localmente entre os pacientes tratados com ou sem QT de indução. No entanto entre os pacientes que receberam QT de indução obteve-se uma menor taxa de aparecimento de metástases à distância assim como uma melhor preservação de órgãos, comparativamente com os pacientes que não receberam QT de indução antes da cirurgia. Estes resultados indicam

um significativo benefício da QT de indução em doentes com tumor ressecável. Assim, embora a QT de indução não tenha mostrado benefícios em termos de sobrevivência, foram demonstradas vantagens em termos de preservação funcional (Ma *et al.*, 2013).

A QT concomitante consiste na utilização simultânea de agentes quimioterápicos e radioterapia. O objetivo é o controlo da doença sistémica através da eliminação da doença micro-metastática, bem como a melhoria do controlo local, com base nos conceitos de sinergia. A quimioterapia pode ser mais eficaz em determinados tipos de células radioresistentes (células hipóxicas, células com baixo pH ou células na fase de radioresistência S). Em termos de sinergia, a quimioterapia pode impedir a reparação do dano no ADN induzida pela radiação e pode manter as células nas fases radiosensíveis (Fabregas *et al.*, 2013).

A quimioterapia concomitante tem sido estudada principalmente como uma alternativa à radiação isolada no cancro avançado e irresssecável das células escamosas da cabeça e do pescoço. Alguns estudos têm demonstrado uma vantagem pequena, mas significativa na sobrevida associada à QT, principalmente em ensaios empregando uma estratégia de QT em simultâneo ou alternada com RT, ao contrário do que tem sido demonstrado com a utilização de QT de indução ou adjuvante (Bernardo & Nunes, 2010; Perri *et al.*, 2013).

Um estudo em pacientes com carcinoma pavimentocelular da cabeça e do pescoço avançado com o objetivo de avaliar o papel e importância da QT concomitante com RT nestes pacientes. Concluiu-se que o tratamento com QT concomitante com RT após cirurgia é mais efetivo no controlo de tumor localmente do que a RT isolada. No entanto concluiu-se também que esta escolha terapêutica leva a um aumento da toxicidade do tratamento, logo pacientes com o sistema imunitário fraco e em doentes idosos deve ter-se maior atenção e se possível evitar este tipo de terapêutica devido a elevada toxicidade (J. H. Lee *et al.*, 2013).

A QT adjuvante é administrada após o tratamento definitivo com radiação ou QT, numa tentativa de redução das recidivas a nível locorregional e sistémicas da lesão. Alguns estudos têm avaliado o uso de quimioterapia adjuvante, mas não foi possível demonstrar qualquer benefício em termos de sobrevida (Allerga *et al.*, 2010; Pederson *et al.*, 2011).

Muitas combinações de diferentes fármacos e programas de radiação têm sido avaliadas em termos de toxicidade, riscos e benefícios, sem que exista ainda um protocolo específico de QT que possa ser considerado como tratamento padrão para todos os casos (Rang & Dale, 2012).

CAPITULO 5 - Fármacos aprovados nos tumores da cabeça e do pescoço

1. Fármacos citotóxicos

Fármacos citotóxicos ou citostáticos, também conhecidos como antineoplásicos, são utilizados no tratamento de neoplasias malignas quando a cirurgia ou a RT não são possíveis ou se mostraram ineficazes, ou ainda como adjuvantes da cirurgia ou da RT como tratamento inicial. Estes podem também ser usados como tratamento paliativo dos sintomas ou como meio de prolongar a vida do doente (Rang & Dale, 2012; Kester, Karpa, & Vrana, 2011).

Estes fármacos atuam através de uma cinética de primeira ordem, ou seja, uma determinada dose de fármaco destrói uma proporção constante da população celular. Este fenómeno justifica, em parte, a dificuldade de obter a remissão total de um tumor, utilizando a QT (Trounce, 1979).

Outro problema importante que pode ocorrer devido ao uso deste tipo de fármacos é o desenvolvimento de resistências à QT. Em muitos casos os mecanismos de resistência envolvem alterações a nível genético por parte das células neoplásicas, levando a resistência a um determinado fármaco ou a múltiplos fármacos. Os mecanismos de resistência incluem o aumento da reparação do ADN, a formação de substâncias que podem inativar o fármaco, alterações na estrutura do enzima-alvo, decréscimo na ativação de pró-fármacos ou decréscimo na acumulação do fármaco (Riddick *et al.*, 2005).

Na maioria das situações, a QT é realizada com combinação de fármacos. Com esta estratégia consegue-se um maior número de células mortas sendo, em alguns casos, conseguidos efeitos sinérgicos. As combinações de fármacos permitem um efeito citotóxico numa população heterogénea de células neoplásicas e previnem mais eficazmente o desenvolvimento de resistências (Rang & Dale, 2012).

Para uma seleção adequada de um esquema quimioterápico devem ser tidos em conta os seguintes princípios: cada fármaco deve ser ativo contra o tipo de neoplasia alvo quando utilizado individualmente, os fármacos devem apresentar mecanismos de ação diversos,

a resistência cruzada entre os fármacos deve ser mínima e os fármacos devem apresentar diferentes efeitos tóxicos para o doente (Casciato, 2012).

Outro fator a ter em consideração é que todos estes fármacos apresentam importantes efeitos adversos resultantes do próprio mecanismo de ação terapêutica, pelo que deve ser observado o equilíbrio entre o efeito terapêutico e um nível de toxicidade aceitável.

Devido às características tóxicas destas substâncias, o seu manuseamento deve obedecer a regras de segurança, nomeadamente, a reconstituição de formas farmacêuticas citotóxicas deve ser efetuada por pessoal com preparação técnica adequada, utilizando equipamento de proteção e em zonas destinadas para esse efeito. A maioria destes fármacos apresenta efeitos teratogénicos pelo que não devem ser manuseados por grávidas. O material contaminado com estas substâncias (seringas, embalagens, etc.) deve ser inutilizado de forma adequada (Riddick *et al.*, 2005; INFARMED, 2013).

Os principais grupos de fármacos citostáticos utilizados no tratamento de tumores da cabeça e do pescoço são: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos citotóxicos e os inibidores mitóticos (Casciato, 2012; *National Cancer Institute*, 2013).

1.1. Agentes Alquilantes

Os agentes alquilantes encontram-se entre os agentes antitumorais mais amplamente utilizados (Harrison *et al.*, 2002). Estes interferem com a molécula de ADN alterando a sua estrutura e função de tal forma que esta não se pode dividir, o que evita que a célula se multiplique. Estes atuam através de uma reação com as proteínas que formam a molécula de ADN adicionando um grupo alquilo a algumas ou até mesmo a todas estas proteínas de ligação. Este mecanismo impede que as proteínas se liguem entre si como deveriam causando a rutura dos filamentos das cadeias de ADN e, eventualmente, a morte da célula cancerígena. Este fenómeno é essencialmente uma mutação que elimina a capacidade da célula cancerígena de se multiplicar (Almeida *et al.*, 2005; Kondo, Takahashi, Ono, & Ohnishi, 2010).

Embora existam várias classes de agentes alquilantes todos eles atuam pelo mesmo mecanismo. A classe correspondente aos complexos de platina, que inclui a cisplatina e a carboplatina, é a classe de escolha nos tumores da cabeça e pescoço (Allerga *et al.*, 2010) e são os únicos compostos de metal pesado aprovados para o uso como agentes antitumorais (Harrison *et al.*, 2002).

1.1.1. Cisplatina

A cisplatina é um composto constituído por platina que atua como alquilante do ADN.

A cisplatina liga-se ao ADN formando ductos e originando ligações intra e intercadeias que causam alterações na conformação e replicação do ADN. O seu efeito citotóxico é, assim, causado pela inibição da transcrição e replicação, induzindo a apoptose celular. A síntese de proteínas e de ácido ribonucleico (ARN) também é afetada pela atividade antitumoral da cisplatina, mas em menor grau (Casciato, 2012; INFARMED, 2013; Boeckman, Trego, & Turchi, 2005).

a) Administração

A cisplatina é administrada exclusivamente por via intravenosa (IV) e deve ser diluída numa solução de cloreto de sódio com ou sem glucose ou com manitol (*American Cancer Society*, s.d.-a). Os pacientes devem receber fármacos antieméticos para prevenir possíveis náuseas e vômitos, assim como fluidos de hidratação para ajudar a proteger os rins e diminuir a incidência de nefrotoxicidade (Harrison *et al.*, 2002).

A dose recomendada varia com o estadio em que o doente se encontra, com os efeitos antecipados do tratamento e se é administrada em monoterapia ou em quimioterapia de associação. A administração pode ser feita uma vez por semana, durante alguns dias consecutivos ou a cada três semanas (INFARMED, 2010a).

b) Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentes associados ao uso da cisplatina envolvem o sangue e o sistema linfático, o ouvido, o trato gastrointestinal (TGI) e o trato urinário (TU). Entre eles pode distinguir-se o aparecimento de leucopenia, trombocitopenia ou anemia,

depressão da medula óssea, neuropatia sensitiva, perda de audição para sons de alta frequência, náuseas, vômitos e diarreia, anúria, uremia e hiperuricemia (*Cancer Research UK*, 2012; *American Cancer Society*, s.d.-a).

c) Contraindicações / Interações

De uma forma geral, a cisplatina não deve ser administrada em doentes intolerantes a cisplatina, doentes com disfunção renal, doentes que sofrem de desidratação ou perturbações auditivas e doentes que se encontram grávidas ou em fase de lactação.

A toxicidade da cisplatina pode aumentar ao ser administrada em simultâneo com outros fármacos citotóxicos, com alguns anti-hipertensivos ou com antibióticos como as cefalosporinas e os aminoglicosídeos (*MedlinePlus*, 2011).

Não deve ser administrada qualquer vacina com vírus ativos até 3 meses após concluído o tratamento com Cisplatina (INFARMED, 2010a).

d) Evidência clínica nos tumores da cabeça e pescoço

O regime mais comum de QT concomitante com RT no tratamento de tumores da cabeça e do pescoço localmente avançados, envolve uma elevada dose de cisplatina (100mg/m²) a cada três semanas. No entanto, este protocolo está associado a toxicidade aguda e tardia. Um estudo reviu e analisou a dose e a toxicidade associada a um regime de RT concomitante com a administração semanal de cisplatina com doses inferiores (40mg/m²). O estudo envolveu 53 pacientes com tumores da cabeça e do pescoço, que receberam o tratamento com o regime de administração semanal de cisplatina concomitante com RT.

Concluíram assim, que a cisplatina administrada semanalmente facilita a monitorização do paciente para verificar a toxicidade permitindo, se necessário, alterar o cronograma com maior facilidade. Este regime provou ser uma alternativa adequada ao regime de cisplatina a administrar a cada três semanas concomitante com RT (Homma *et al.*, 2011).

Outro estudo que comprova a eficácia da Cisplatina foi feito com o objectivo de conhecer a efectividade e tolerância da administração semanal de cisplatina concomitante com RT no carcinoma avançado da nasofaringe e da orofaringe. Este foi um estudo randomizado que incluiu pacientes com cancro entre os estadios II ao IV e foram aleatoriamente divididos para receber ou o tratamento com doses elevadas de RT isolada ou o tratamento envolvendo QT concomitante com RT administrando a cisplatina uma vez por semana.

O estudo demonstrou uma taxa de sobrevivência superior no tratamento com quimioradioterapia (QRT) comparativamente com a RT isolada, assim como, a resposta a nível locorregional também foi superior nos pacientes que receberam QRT quando comparado com aqueles que receberam a RT isolada. No entanto os níveis de toxicidade foram superiores no regime de QRT. Este estudo confirma que a escolha terapêutica envolvendo a administração de cisplatina semanalmente concomitantes com RT é segura e com eficácia superior a terapêutica com RT isolada. No entanto, deve ter-se em conta os níveis de toxicidade, e esta deve ser vigiada e controlada (Sharma, Mohanti, Thakar, Bahadur, & Bhasker, 2010).

1.2. Antimetabolitos

Os antimetabolitos induzem citotoxicidade por servirem como falsos substratos nas vias bioquímicas. Estes agentes atuam a nível do ciclo celular e são específicos principalmente, para a fase S. Muitos são estruturas análogas dos nucleosídeos, que estão incorporados no ADN ou ARN e portanto inibem a síntese dos ácidos nucleicos. Outros agentes pertencentes a esta classe inibem as enzimas celulares importantes para a viabilidade celular envolvidas na biossíntese dos nucleótidos (INFARMED, 2013; Casciato, 2012).

Fazem parte deste grupo os antimetabolitos análogos das purinas (cladribina, fludarabina e pentostatina), os antimetabolitos análogos da pirimidina (citarabina, fluorouracilo e gencitabina) e outros antimetabolitos não específicos como a hidroxiureia e o metotrexato (Harrison *et al*, 2002).

O metotrexato e o 5-fluorouracilo (5-FU) são os antimetabolitos mais utilizados para tratar o carcinoma pavimento celular da cabeça e do pescoço, atualmente. (Radosevich, 2013).

1.2.1. Fluorouracilo

O 5-FU é um análogo do uracilo, uma das bases pirimídicas do ARN e é específico da fase S do ciclo celular, mas também pode atuar noutras fases do ciclo. Após conversão intracelular no desoxinucleótido ativo, interfere com a síntese e funcionamento do ADN, por bloqueio da conversão do ácido desoxiuridílico em ácido timidílico, pela enzima celular timidilato sintetase. O 5-FU também pode interferir com a síntese e funcionamento do ARN e com a síntese de proteínas (Harrison *et al*, 2002).

a) Administração

O 5-FU pode ser administrado por bólus IV, infusão IV durante 15 minutos, infusão IV contínua, infusão arterial, aplicação tópica ou administração oral.

O 5-FU pode ser usado como agente único ou em combinação com outros agentes citotóxicos. O tratamento pode ser feito uma vez por semana durante varias semanas, uma vez por dia durante 5 dias consecutivos a cada 28 dias ou, caso se trate de infusão continua, durante alguns dias sem interrupção. A escolha do esquema terapêutico dependente do estadio da doença do paciente e do regime indicado para este (Casciato, 2012).

b) Efeitos adversos

Segundo o Resumo das Características do Medicamento (RCM) disponibilizado pelo INFARMED, os efeitos adversos mais comuns associados ao uso do 5-FU, que ocorrem em mais de 1 em cada 10 doentes, incluem anomalias isquémicas no eletrocardiograma, neutropenia, leucopenia, hemorragias nasais, anemia, náuseas, vômitos, diarreia, alopecia, perda de apetite, fotossensibilidade, entre outros (INFARMED, 2011).

c) Contra-indicações / Interações

Qualquer fármaco ou suplemento que possa interferir com a coagulação sanguínea pode aumentar o risco de sangramento durante o tratamento com 5-FU, como por exemplo, a vitamina E, alguns anti-inflamatórios não esteróides (AINE's), a varfarina e o clopidogrel (*American Cancer Society*, s.d.-b).

A toxicidade do 5-FU pode aumentar ao ser administrado concomitantemente com fármacos como a leucovorina e o metotrexato. A administração em conjunto com alopurinol vai diminuir a eficácia do tratamento com 5-FU, pois este inibe a ativação do 5-FU (Casciato, 2012).

d) Evidência clínica nos tumores da cabeça e pescoço

No tratamento de tumores da cabeça e do pescoço localmente avançados, um esquema de QT envolvendo 5-FU combinado com cisplatina, concomitante com radioterapia a cada três semanas e com doses elevadas provoca uma elevada toxicidade. Foi investigado num estudo de fase II se o esquema quimioterápico administrado semanalmente poderia diminuir a toxicidade.

Foi então demonstrado que a administração semanal de 5-FU com cisplatina concomitantemente com RT foi eficaz e viável e com uma elevada taxa de sobrevivência e de controlo da doença (Y. J. Lee *et al.*, 2010).

1.3. Antibióticos citotóxicos

Trata-se de um grupo de fármacos geralmente derivados de microrganismos do solo. Estas substâncias ligam-se á cadeia de ADN através da intercalação entre as bases púricas e pirimidínicas, interrompendo o prolongamento da cadeia de ADN e provocando graves distorções a nível dos cromossomas. Estas distorções bloqueiam a replicação do ADN e a síntese de ARN (Casciato, 2012).

Muitas das substâncias que pertencem a este grupo apresentam efeitos semelhantes aos provocados pela RT, pelo que o uso concomitante de antibióticos citotóxicos e de RT

deve ser evitado, uma vez que pode resultar num aumento da toxicidade (Rang & Dale, 2012).

Deste grupo de antibióticos fazem parte substâncias como a epirrubicina, a dactinomicina, a idarrubicina, a daunorrubicina, a doxorrubicina e a aclarrubicina (INFARMED, 2013). No entanto, o antibiótico citotóxico de escolha, aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), no tratamento de tumores da cabeça e do pescoço é a bleomicina. (*National Cancer Institute*, 2013).

1.3.1. Bleomicina

A bleomicina é uma mistura de glicopeptídeos citotóxicos que interagem com o íão Ferro (Fe^{2+}) e com ADN simultaneamente. Este fármaco liga-se ao ADN, inibindo a sua síntese, assim como, mas em menor extensão, a síntese do ARN e de proteínas. Provoca a fragmentação das cadeias de ADN pelos radicais livres e impede a reparação do ADN devido à inibição do enzima ADN ligase. A bleomicina é mais efetiva na fase G_2 do ciclo celular e da mitose, mas também é ativa na fase G_1 tardia, na fase S e na fase M do ciclo celular (*Cancer.Net*, 2013; Casciato, 2012).

a) Administração

A bleomicina deve ser dissolvida numa solução de glucose e pode ser administrada por via IV ou via intramuscular (IM) e em casos particulares pode ainda ser administrada por via intracavitária (INFARMED, 2013).

Este antibiótico citotóxico pode ser administrado por perfusão numa veia, quer durante 10 minutos quer como uma infusão contínua durante 24 horas. A dose total a administrar de bleomicina depende da área corporal total (American Cancer Society, 2010).

Com frequência, é administrada uma dose teste, porque a infusão com bleomicina pode estar associada a reações de hipersensibilidade (Harrison *et al*, 2002).

b) Efeitos adversos

O principal efeito adverso da bleomicina é o desenvolvimento de fibrose pulmonar progressiva, que é um efeito relacionado com a dose e apresenta maior probabilidade de aparecimento quando se utilizam doses muito elevadas ou no doente idoso. Um dos efeitos adversos mais comum é o aparecimento de problemas dermatológicos, mais especificamente, a hiperpigmentação, prurido e descamação da pele (INFARMED, 2013; Casciato, 2012).

A mucosite também é relativamente comum, assim como a anorexia, náuseas e vômitos. Podem aparecer reações de hipersensibilidade ao fármaco, que normalmente se manifestam através de arrepios e febre, geralmente 4 a 10 horas após a administração. As reações de hipersensibilidade podem ser prevenidas através da administração simultânea de um corticosteróide (Casciato, 2012; *Cancer.Net*, 2013).

c) Contraindicações / Interações

A bleomicina está contraindicada em doentes com infeção pulmonar aguda ou nos quais a função pulmonar normal esteja altamente diminuída (*American Cancer Society*, 2010).

A administração concomitante com digoxina ou fenitoína vai provocar diminuição dos níveis plasmáticos destes dois fármacos (Casciato, 2012).

d) Evidência clínica nos tumores da cabeça e pescoço

Foi realizado um estudo que tinha por objetivo confirmar o poder antitumoral e eficácia deste agente citotóxico no tratamento do carcinoma pavimento celular da cabeça e do pescoço.

O estudo foi feito em 100 pacientes com CPC, 75 dos quais receberam bleomicina e os restantes 25 receberam RT simultaneamente. Pode ainda distinguir-se que entre os 100 pacientes, 49 nunca receberam nenhum tipo de tratamento e os restantes 51 já tinham sido submetidos a outro tipo de tratamento anteriormente.

Os resultados obtidos demonstraram que dos 75 pacientes que receberam a bleomicina isoladamente, o tumor desapareceu em 10 dos casos e em 5 não houve recorrência por mais de seis meses. Depois da RT, em 5 casos apareceu uma pequena recorrência localizada, aos quais foi dada uma injeção local de bleomicina, dos quais 3 não mostraram nova recorrência por pelo menos mais de um ano. A taxa de regressão do tumor foi de 67,5 % nos casos não tratados previamente e de 35,0 % nos pacientes que receberam outro tipo de tratamento anteriormente. A regressão do tumor mostrou ser bem conseguida com RT, no entanto, este regime não deve ser utilizado de forma indiscriminada pois tem um maior risco de reações adversas a nível da mucosa.

Com este estudo a bleomicina mostrou possuir um elevado efeito antitumoral e grande eficácia no tratamento do CPCCP (Taketa *et al.*, 2010).

1.4. Inibidores mitóticos

Um inibidor mitótico tem a capacidade de interromper o processo normal de associação e dissociação dos microtúbulos. Estes fármacos podem parar a mitose na metáfase (fase M do ciclo celular), devido á sua ação sobre a proteína tubulina, a qual forma os microtúbulos (Rang & Dale, 2012).

Os taxanos, que incluem o paclitaxel e o docetaxel, são derivados de plantas e são os inibidores mitóticos mais procurados no tratamento de tumores da cabeça e do pescoço (DeVita *et al.*, 2008). Devido ao seu modo de ação específico, devem ser associados a outros agentes de forma a aumentar a eficácia da QT (INFARMED, 2013).

1.4.1. Docetaxel

O docetaxel é um agente antineoplásico que é sintetizado com base num precursor não-citotóxico isolado do teixo europeu (*Taxus baccata*) (Harrison *et al.*, 2002). Este fármaco atua promovendo a agregação da tubulina nos microtúbulos estáveis e inibindo a sua dissociação, o que conduz a uma marcada redução de tubulina livre. O mecanismo de ação do docetaxel provoca a interrupção da rede microtubular nas células, a qual é essencial para as funções celulares vitais, mitose e interfase (Rang & Dale, 2012).

O docetaxel em associação com a cisplatina e com o 5-FU está indicado no tratamento de doentes com CPC localmente avançado da cabeça e do pescoço (European Medicines Agency (EMA), s.d.-a).

a) Administração

A administração de docetaxel é feita por via IV e a dose recomendada, descrita no RCM disponibilizado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), para tratar o carcinoma pavimento celular da cabeça e do pescoço é de 75mg/m² por perfusão durante 1 hora cada três semanas durante 4 ciclos (European Medicines Agency (EMA), s.d.-a).

b) Efeitos adversos

O docetaxel, tal como todos os medicamentos pode causar efeitos secundários. Segundo o RCM, os efeitos secundários mais frequentes, manifestados em mais de 1 em cada 10 pacientes, incluem alopecia, reações cutâneas, descoloração das unhas, mucosite, diarreia, vômitos, febre, cansaço, diminuição do número de glóbulos vermelhos e/ou brancos ou de plaquetas, entre outros (INFARMED, 2010b).

c) Contraindicações / Interações

A administração de docetaxel está contraindicada em pacientes que sofrem de reações de hipersensibilidade à substância ativa, pacientes com baixas contagens basais de neutrófilos e pacientes com doença hepática grave.

O metabolismo do docetaxel pode ser modificado pela administração concomitante de compostos que induzam, inibam ou sejam metabolizados pelo citocromo P450-3 A4 tais como ciclosporina, cetoconazol e eritromicina (European Medicines Agency (EMA), s.d.-a; Casciato, 2012).

d) Evidência clínica nos tumores da cabeça e pescoço

A administração de cisplatina (P) concomitante com 5-FU (F) num esquema de quimioterapia de indução tem sido comparada com um esquema quimioterápico de PF

adicionado de docetaxel (T) no tratamento de cancro da cabeça e do pescoço localmente avançado. *Blanchard P.* e outros realizaram uma meta-análise que abrangeu 5 estudos clínicos randomizados que incluíram um total de 1772 pacientes. O seguimento médio dos pacientes durou 4,9 anos. O esquema terapêutico TPF foi associado a reduções significativas tanto na progressão da doença como na falha no controlo da doença localizada e avançada, quando comparado com o esquema terapêutico de PF (*Blanchard et al.*, 2013).

A QT com cisplatina (P) e 5-FU (F), seguida de radioterapia em pacientes que respondem bem à QT é uma boa alternativa para pacientes com carcinoma localmente avançado da laringe. Foi feito um estudo para demonstrar a eficácia da adição de docetaxel (T) no esquema quimioterápico, de forma a verificar se este pode aumentar a taxa de preservação da laringe.

Foram selecionados pacientes com carcinoma da laringe que exigia a laringectomia total e foram distribuídos aleatoriamente para receber três ciclos de TPF ou PF, seguido de RT com ou sem QT adicional. O principal indicador de sucesso foi a taxa de preservação da laringe, os indicadores secundários incluíram a toxicidade e a resposta total positiva.

Os resultados obtidos demonstraram uma taxa de preservação da laringe de 70,3 %, com o esquema TPF e de 57,5% com o esquema PF. A resposta total positiva foi de 80,0 % no grupo que recebeu TPF comparativamente com 59,2 % no grupo submetido a PF.

Com este estudo pode concluir-se que em pacientes com carcinomas avançados da laringe, a eficácia do esquema quimioterápico de TPF é superior ao esquema de PF em termos de taxa de resposta total positiva. Estes resultados sugerem também que a preservação da laringe é superior com a adição de docetaxel ao esquema quimioterápico (*Pointreau et al.*, 2009).

2. Anticorpos monoclonais

Os anticorpos, também conhecidos como imunoglobulinas (Ig), são proteínas produzidas pelos linfócitos B do sistema imunitário, que circulam no sangue e sistema linfático e tem a capacidade de identificarem e de se ligarem a antígenos (Ag) expressos em células estranhas ao organismo, neutralizando-as para depois serem eliminadas através de macrófagos e do sistema do complemento.

Os anticorpos monoclonais (mAc's) têm esta denominação devido ao facto de serem produzidos a partir de um único linfócito B (*American Cancer Society*, 2012b).

No estudo da oncologia, os mAc's são proteínas produzidas em laboratório com especificidade para as proteínas das células tumorais, sendo capazes de reconhecer e localizar as mesmas. Estes anticorpos (Ac) podem ser usados isoladamente ou na veiculação de fármacos, toxinas e como adjuvantes em RT (*Cancer Research UK*, s.d.).

Assim sendo, e tendo em conta que cada tipo de cancro tem as suas proteínas características, há a necessidade de produzir Ac específicos para as diferentes células-alvo envolvidas no desenvolvimento/evolução dos diferentes tipos de cancro (S. C. Lee, López-Albaitero, & Ferris, 2009).

Os mAc's podem acionar o sistema imunitário para combater, atacar e eliminar células tumorais pelo facto de se ligarem a estas células e sinalizarem/marcarem as mesmas como células estranhas ao organismo, as quais, consequentemente, serão eliminadas do organismo. O rituximab e o alemtuzumab são exemplos que atuam desta forma.

Outro mecanismo pelo qual os anticorpos monoclonais podem atuar é através da inibição direta do crescimento e proliferação das células tumorais. Muitas células tumorais sobre expressam fatores de crescimento à superfície, assim, os mAc's vão atuar ligando-se aos recetores dos fatores de crescimento e inibindo o seu desenvolvimento. É por este motivo que mAc's como o cetuximab, bevacizumab, panitumumab e trastuzumab estão a ser estudados em oncologia da cabeça e pescoço,

uma vez que as células tumorais nesta área são caracterizadas pela expressão marcada de factores de crescimento à superfície (Rang & Dale, 2012; S. C. Lee *et al.*, 2009).

Os CPCCP são caracterizados por uma elevada expressão do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), o que leva a proliferação celular do tumor, angiogénese e sobrevivência do tumor. Assim sendo, os mAc's específicos para o EGFR, como o cetuximab, são uma terapêutica de escolha emergente neste tipo de tumores (Russell & Colevas, 2012; Astsaturov, Cohen, & Harari, 2007).

Por fim, os mAc's podem ser usados para conduzir RT, fármacos ou toxinas diretamente às células tumorais adquirindo a designação de anticorpos monoclonais conjugados (Rang & Dale, 2012; American Cancer Society, 2012b).

2.1. Cetuximab

O cetuximab é um Ac IgG1 monoclonal quimérico que se liga com elevada afinidade ao domínio extracelular do EGFR. Este processo bloqueia a ligação dos ligandos endógenos ao EGFR, o que provoca a inibição da função do recetor. Além disso induz a internalização do EGFR, o que pode levar à diminuição dos recetores disponíveis na superfície celular. Estamos assim, perante um fenómeno de inibição direta do crescimento e proliferação de células tumorais (Leite, Callado, & Ribeiro, 2012; Vincenzi, Santini, & Tonini, 2006; Specenier & Vermorken, 2013).

O cetuximab é ainda responsável por um fenómeno denominado citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo (ADCC), uma vez que, o facto de pertencer à classe IgG, lhe confere a particularidade de se ligar às células “*natural killer*” (NK) do sistema imunitário que posteriormente formam um complexo e destroem as células-alvo através da libertação de citotoxinas. Deste modo, as células tumorais são marcadas e destruídas pelo sistema imunitário através de um mecanismo anti-neoplásico indireto do cetuximab (Brashears, Clyburn, & Shirai, 2008) (Stephenson *et al.*, 2013).

O cetuximab está indicado no tratamento de doentes com CPCCP em associação com QT á base de compostos de platina (cisplatina ou carboplatina) na doença recorrente

e/ou metastática ou em associação com RT na doença localmente avançada (Santiago, 2011).

a) Administração

O cetuximab é administrado por via IV uma vez por semana (*European Medicines Agency (EMA)*, s.d.-b). Antes de cada infusão deve ser administrado ao doente um anti-histamínico e um corticosteróide de forma a diminuir a probabilidade aparecer alguma reacção adversa (Patel & Golberg, 2006a). As doses a administrar estão dependentes da superfície corporal e segundo o RCM disponibilizado pela EMA, a dose inicial é de 400 mg por m² de superfície corporal e as doses seguintes são de 250 mg por m². O tempo de perfusão recomendado para a dose inicial é de 120 minutos enquanto para as doses seguintes é de 60 minutos. A velocidade de perfusão não deve exceder os 10 mg/min (*European Medicines Agency (EMA)*, s.d.-b).

b) Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns, que ocorrem em cerca de 80% dos doentes, provocados pelo uso de cetuximab são reacções cutâneas, que se manifestam, principalmente, como erupções cutâneas do tipo acneiforme (Patel & Golberg, 2006b) (*European Medicines Agency (EMA)*, n.d.-b).

Alguns doentes podem sofrer reacções relacionadas com a perfusão como náuseas, vómitos, cefaleias, tonturas ou dispneia.

Outros efeitos adversos que também podem ocorrer com alguma frequência são a hipomagnesémia, o aumento dos níveis de enzimas hepáticas, mucosite, febre e outras reacções cutâneas como prurido, descamação e pele seca (*American Cancer Society*, n.d.-c; *European Medicines Agency (EMA)*, s.d.-b).

c) Contraindicações / Interações

De uma forma geral, visando ainda o RCM, o cetuximab não deve ser administrado a doentes intolerantes ao cetuximab (*European Medicines Agency (EMA)*, n.d.-b).

Em associação com a QT à base de compostos de platina pode aumentar a frequência do aparecimento de leucopenia grave ou neutropenia grave assim como problemas cardíacos graves, o que pode levar a um aumento de complicações infecciosas (*American Cancer Society*, n.d.-c).

d) Evidência clínica nos tumores da cabeça e do pescoço

Bonner *et al* conduziram um estudo multinacional randomizado para comparar a eficácia da terapêutica com RT isolada com a eficácia da terapêutica com RT adicionada semanalmente de Cetuximab no tratamento do CPC localmente avançado da cabeça e do pescoço. No estudo foram incluídos 424 pacientes com carcinoma da cabeça e do pescoço localmente avançado e foram seleccionados, aleatoriamente, 213 pacientes para o tratamento com RT isolada e 211 para o tratamento concomitante de RT com cetuximab. A principal medida de eficácia foi o controlo da doença localmente, que foi conseguido em 24.4 meses nos pacientes tratados com RT e cetuximab, e em 14.9 meses nos pacientes que receberam RT isolada. Outra medida escolhida para demonstrar a eficácia do estudo foi a sobrevivência total dos pacientes, a qual, com um seguimento médio dos pacientes de 54 meses, foi uma média de 49 meses na terapêutica combinada e de 29.3 meses na RT isolada.

Através deste estudo foi possível concluir que o Cetuximab adicionado a terapêutica com RT aumenta tanto a duração do controlo da doença localmente com a taxa de sobrevivência no carcinoma da cabeça e do pescoço localmente avançado, quando comparado com a terapêutica isolada com RT (Bonner *et al.*, 2006; Specenier & Vermorken, 2013).

CAPITULO 6 - Qualidade de vida em doentes oncológicos da cabeça e pescoço

Nos doentes oncológicos da cabeça e do pescoço, a perda de saúde devido a doença e/ou devido às consequências do tratamento pode resultar em deficiência física ou funcional do paciente comprometendo as suas funções básicas como a fonação, mastigação, deglutição e respiração, interrupção de interações sociais e familiares, distúrbios psicológicos e dificuldades financeiras, os quais podem ter um impacto negativo na Qualidade de Vida (QdV) do doente (Silveira *et al.*, 2012; Douza & List, 2012)

Quando aplicada num contexto de saúde define-se como “Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde” (QdVRS) (Silveira *et al.*, 2012).

A QdVRS incide na perceção dos pacientes sobre o impacto da doença, antes, durante e após o tratamento. A avaliação da QdVRS depende de quatro domínios: o domínio físico/somático o qual envolve, por exemplo, a dor, náuseas e cansaço; o domínio funcional, ou seja o nível de energia do doente e as suas atividades diárias; o domínio social, que inclui a capacidade do doente para manter relacionamentos com a família e amigos; e por fim, o domínio psicológico/emocional do doente. Para além destes parâmetros, a avaliação da QdVRS também depende das diferentes reações das pessoas a uma doença (Douza & List, 2012)

A avaliação da QdVRS é um processo dinâmico que inclui todas as áreas da vida e da experiencia individual do paciente tendo em conta o impacto da doença e o seu tratamento. Para tal é importante seleccionar um instrumento de medida adequado e pratico que possua um caracter multidimensional. Os dois questionários mais utilizados na avaliação da QdV específicos para oncologia e já validados para Portugal são: o questionário da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30 e o seu módulo específico para doentes oncológicos da cabeça e do pescoço – EORTC QLQ-H&N35 e o questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy – Head & Neck* (FACT-H&N) que está incluído no *Functional Assessment of Cancer Therapy - General* (FACT-G).

O módulo específico para a cabeça e pescoço da EORTC, o QLQ-H&N35, compreende 35 perguntas sobre sintomas, efeitos laterais do tratamento, função social, imagem corporal e sexualidade. O questionário FACT-H&N multidimensional inclui 5

subescalas, com um número de itens, que avaliam o bem-estar físico, o bem-estar social e familiar, o bem-estar emocional e funcional e possíveis preocupações adicionais. (Silveira, 2009; Silveira et al., 2012; Douza & List, 2012).

Um estudo realizado no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil do Porto (IPOFGP) com 102 doentes oncológicos da cabeça e do pescoço do serviço de otorrinolaringologia, teve por objetivo comparar os dois questionários, referidos anteriormente, utilizando versões portuguesas publicadas e validadas dos mesmos.

Os resultados do estudo sugerem que estes dois questionários avaliam diferentes aspetos da QdV. O questionário EORTC QLQ-H&N35 aborda com maior especificidade os aspetos físicos e sintomáticos dos pacientes, enquanto que o FACT-H&N dá uma vertente mais ampla dos diferentes domínios relacionados com a QdVRS. No entanto a nomenclatura dos principais domínios – físico, social, emocional e funcional – é muito semelhante entre os dois questionários, o que leva a que exista um bom grau de acordo entre ambos. (Silveira, 2009)

Assim as intervenções nos cuidados de saúde devem ser avaliadas não apenas pelo seu impacto na sobrevivência do paciente, mas também na sua QdV (Silveira *et al.*, 2012).

CAPÍTULO 7 - Papel do Farmacêutico no acompanhamento do Doente Oncológico

O farmacêutico é o profissional de saúde que está mais perto da população. Como principais responsáveis por esta aproximação estão as farmácias comunitárias que desempenham um papel fulcral, atuando em diferentes áreas como primeiro contacto do utente com a saúde (Strand, Cipolle, Morley, & Frakes, 2004).

Os doentes oncológicos representam uma parcela de grande dimensão dos doentes crónicos. E cada vez mais as suas necessidades são reconhecidas (Allerga *et al.*, 2010)

Por vezes, tarefas burocráticas afastam o farmacêutico do doente. Contudo, a atenção farmacêutica deve ter sempre como principais objetivos a saúde e o bem-estar dos doentes. Neste sentido, o farmacêutico não se deve limitar apenas ao ato de dispensa mas deve também acompanhar o uso dos medicamentos, avaliando regularmente a sua eficácia, melhorando assim a segurança e efetividade da farmacoterapia, e como consequência a qualidade de vida do doente.

A atenção farmacêutica torna-se assim fundamental, orientando a terapia medicamentosa do doente, acompanhando reações adversas e interações medicamentosas, diminuindo assim os riscos de erros e descontinuidade do tratamento por parte do paciente (Ibrahim, Björnsdottir, Alwan, & Honore, 2013).

A nível ao hospitalar o farmacêutico tem também um papel fulcral no acompanhamento do doente oncológico. Para além da simples dispensa e validação da prescrição médica, o farmacêutico está envolvido na manipulação propriamente dita dos agentes antitumorais. A preparação destes agentes é realizada em técnica asséptica, num ambiente com infraestruturas apropriadas, segundo normas locais e padrões internacionais e procedimentos pré-estabelecidos, sob responsabilidade do farmacêutico. A ação do farmacêutico nesta etapa é essencial para diminuir os riscos associados ao manuseamento desses medicamentos para além de prevenir erros durante a preparação que podem vir a ser bastante prejudiciais para a saúde do paciente (Andrade, s.d. ; Renet *et al.*, 2013).

A formação dos farmacêuticos nesta área deveria ser contínua, de modo a corresponder à constante evolução que é visível em oncologia. O desenvolvimento de novos fármacos e novas terapias para o combate ao cancro, originam o aparecimento de diferentes reações adversas e efeitos secundários.

Os farmacêuticos como profissionais especialistas do medicamento deveriam ser o ponto de contato de outros profissionais e dos utentes, no sentido de esclarecer dúvidas e de procura de informação científica concreta e acertada (Renet *et al.*, 2013).

CAPITULO 8 - Conclusão

Tal como foi referido ao longo desta monografia, os tumores da cabeça e do pescoço envolvem um extenso número de estruturas anatómicas diferentes, sendo o tipo de cancro mais prevalente o carcinoma pavimentocelular, que ocorre nas células escamosas que envolvem as diferentes áreas da cabeça e pescoço. Os principais fatores de risco são o tabagismo e o consumo de álcool, no entanto um crescente corpo de evidências revela a relação entre infeções pelo vírus HPV e o aparecimento deste tipo de tumores.

Ao longo dos tempos tem sido evidente o progresso no tratamento médico dos tumores da cabeça e do pescoço. O aparecimento de novos fármacos, a crescente aplicação de anticorpos monoclonais, como terapêutica de primeira linha associada à quimioterapia e, a utilização de quimioterapia com diferentes abordagens tem trazido novos paradigmas nos conceitos terapêuticos da doença regional e localmente avançada.

Neste tipo de tumores, as abordagens quimioterápicas, que têm vindo a ser mais estudadas são a quimioterapia de indução, a quimioterapia concomitante com radioterapia e a quimioterapia adjuvante, como foi definido neste trabalho. A abordagem que tem demonstrado maior eficácia e que tem vindo a ser cada vez mais desenvolvida é a QT de indução, pois mostra um elevado potencial tanto na diminuição do risco de metástases como na preservação de órgãos. Todas estas evoluções ao nível do tratamento da doença têm trazido novas perspectivas no prognóstico do doente.

No entanto, mesmo com todos os estudos realizados e com a investigação constante para determinar novas formas de tratamento adequados, tendo em conta cada tipo de cancro, cada região anatómica e o estadio em que se encontra a doença, o cancro continua a ser uma das principais causas de morbilidade e mortalidade a nível mundial.

O diagnóstico precoce desta doença é essencial para que a erradicação completa do tumor seja possível, logo, é importante dar a conhecer às pessoas quais os principais sintomas associados à doença para que estas recorram a um especialista o mais cedo possível.

São necessárias novas abordagens e intervenções terapêuticas de forma a que se consiga chegar a uma melhor compreensão do desenvolvimento dos tumores da cabeça e do pescoço.

Os farmacêuticos, como profissionais de saúde especialistas na área do medicamento estão aptos a intervir, diretamente na área da oncologia, no que diz respeito ao bem-estar e saúde dos doentes, tanto ao nível de farmácia comunitária como hospitalar.

Os farmacêuticos hospitalares são os responsáveis pela manipulação e produção dos medicamentos antineoplásicos, e estes só são administrados pelos médicos/enfermeiros após a validação do farmacêutico. Contudo, no período durante e pós administração o farmacêutico já não tem um papel tão ativo em muitos hospitais, sendo uma das razões o facto da valência da farmácia estar deslocalizada da valência de oncologia.

Na minha opinião, o acompanhamento sistemático do doente por um farmacêutico é essencial, principalmente no que diz respeito a reações adversas e interações medicamentosas, atuando em conjunto com o médico e com o doente.

O farmacêutico devia ter um papel mais ativo no apoio ao doente oncológico de forma a vigiar e a promover a aderência à terapêutica e detetar o mais precocemente possível efeitos adversos ao tratamento que possam surgir. Assim o farmacêutico teria um papel importante na melhoria da qualidade de vida do paciente.

Bibliografia

- Agarwal, P., Upadhyay, R., & Agarwal, A. (2012). Radiotherapy complications and their possible management in the head and neck region. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*, 23(6), 843. doi:10.4103/0970-9290.111293
- Allerga, C., Gulley, J., & Abraham, J. (2010). *Bethesda Handbook of Clinical Oncology*. (Lippincott Williams and Wilkins, Ed.) (3rd ed., pp. 3–27). Philadelphia.
- Almeida, V. L. de, Leitão, A., Reina, L. del C. B., Montanari, C. A., Donnici, C. L., & Lopes, M. T. P. (2005). Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química Nova*, 28(1), 118–129. doi:10.1590/S0100-40422005000100021
- American Cancer Society. (s.d.-a). Cisplatin. Retirado a 11-10-2013 de: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/guidetocancerdrugs/cisplatin>
- American Cancer Society. (s.d.-b). Fluorouracil (5-FU). Retirado a 22-10-2013 de: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/guidetocancerdrugs/fluorouracil>
- American Cancer Society. (sd.-c). Cetuximab. Retirado a 17-10-2013 de: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/guidetocancerdrugs/cetuximab>
- American Cancer Society. (2010). Bleomycin. Retirado a 15-10-13 de: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/guidetocancerdrugs/bleomycin>
- American Cancer Society. (2012a). What Is Cancer? Retirado a 24-09-2013 de: <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/what-is-cancer>

- American Cancer Society. (2012b). Monoclonal antibodies. Retirado a 18-09-2013 de: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/immunotherapy/immunotherapy-monoclonal-antibodies>
- American Head & Neck Society. (s.d.). Oral Cavity Cancer. Retirado a 19-09-2013 de: http://www.ahns.info/resources/education/patient_education/oralcavity/
- American Joint Committee on Cancer. (s.d.). Cancer Staging Manual. Retirado a 16-09-2013 de: <http://www.springer.com/medicine/surgery/book/978-0-387-88440-0>
- Andrade, C. C. De. (s.d.). FARMACÊUTICO EM ONCOLOGIA : INTERFACES.
- Astsaturov, I., Cohen, R. B., & Harari, P. (2007). EGFR-targeting monoclonal antibodies in head and neck cancer. *Current cancer drug targets*, 7(7), 650–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18045070>
- Bernardo, M., & Nunes, O. (2010). Head and Neck Tumors: What's new in chemotherapy. *Cadernos de Otorrinolaringologia*.
- Betiol, J., Villa, L. L., & Sichero, L. (2013). Impact of HPV infection on the development of head and neck cancer. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica [et al.]*, 46(3), 217–26
- Blanchard, P., Bourhis, J., Lacas, B., Posner, M. R., Vermorken, J. B., Hernandez, J. J. C., Pignon, J.-P. (2013). Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(23), 2854–60.
- Boeckman, H. J., Trego, K. S., & Turchi, J. J. (2005). Cisplatin sensitizes cancer cells to ionizing radiation via inhibition of nonhomologous end joining. *Molecular cancer research : MCR*, 3(5), 277–85.

- Bonner, J. a, Harari, P. M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D. M., Cohen, R. B., Ang, K. K. (2006). Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine*, 354(6), 567–78.
- Brashears, J., Clyburn, V., & Shirai, K. (2008). Introduction to molecular agents in the treatment of head and neck cancer : focus on Cetuximab Review Article, 6, 997–1004.
- Breda, E., Catarino, R. J. F., Azevedo, I., Lobão, M., Monteiro, E., & Medeiros, R. (2010). Epstein-Barr virus detection in nasopharyngeal carcinoma: implications in a low-risk area. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 76(3), 310–5.
- Brockstein, B., & Stenson, K. (2013). Overview of Head and Neck Cancer.
- Cancer Research UK. (s.d.). About monoclonal antibodies. Cancer Research UK. Retirado a 21-10-13 de: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/treatment/biological/types/about-monoclonal-antibodies>
- Cancer Research UK. (2012). Cisplatin. Cancer Research UK. Retirado a 21-10-13 de: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/treatment/cancer-drugs/cisplatin>
- Cancer Research UK. (2013). Types of nasal cavity and paranasal sinus cancer. Cancer Research UK. Retirado a 2-10-13 de: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/nasal-cancer/about/types-of-nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer>
- Cancer.net. (2013). Head and Neck Cancer: Diagnosis. Retirado a 22-09-2013 de: <http://www.cancer.net/cancer-types/head-and-neck-cancer/diagnosis>
- Cancer.Net. (2013). Head and Neck Cancer. Retirado a 21-10-2013 de: <http://www.cancer.net/cancer-types/head-and-neck-cancer/treatment-options>
- Casciato, D. (2012). *Manual of Clinical Oncology*. (Lippincott Williams and Wilkins, Ed.) (7th ed., pp. 170–203). Philadelphia.

- Chernock, R. D. (2012). Morphologic features of conventional squamous cell carcinoma of the oropharynx: “keratinizing” and “nonkeratinizing” histologic types as the basis for a consistent classification system. *Head and neck pathology*, 6 Suppl 1, S41–7.
- Coghlin, C., & Murray, G. I. (2010). Current and emerging concepts in tumour metastasis. *The Journal of pathology*, 222(1), 1–15.
- Colombo, J., & Rahal, P. (2009). Alterações Genéticas em Câncer de Cabeça e Pescoço Genetic Changes in Head and Neck Cancer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 55(2), 165–174.
- DeVita, V., Lawrence, T., & Rosenberg, S. (2008). *Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology* (8th ed., pp. 799–885). Lippincott Williams & Wilkins.
- Douza, J., & List, M. (2012). Quality of life in head and neck cancer.
- Drake et al. (2009). *Gray's Anatomy for Students* (2nd ed.). Elsevier.
- European Medicines Agency (EMA). (s.d.-a). Resumo das Características do Medicamento: Docetaxel. Retirado a 12-10-2013 de: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf
- European Medicines Agency (EMA). (s.d.-b). Resumo das características do medicamento: Cetuximab.
- Fabregas, J. C., Loaiza-Bonilla, A., Talebi, T. N., Warsch, S., Fernandez, G., Ruez, L. E., & Santos, E. S. (2013). Concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy (sequential approach) in the management of head and neck cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 13(9), 1065–72. doi:10.1586/14737140.2013.829639

- Galbiatti, A. L. S., Padovani-Junior, J. A., Maníglia, J. V., Rodrigues, C. D. S., Pavarino, É. C., & Goloni-Bertollo, E. M. (2013). Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 79(2), 239–247.
- Genden, E. M., Ferlito, A., Silver, C. E., Takes, R. P., Owen, R. P., Stoeckli, S. J., Rinaldo, A. (2010). Contemporary management of cancer of the oral cavity, 1001–1017.
- Goloni-bertollo, E. M., Neoplasms, N., & Markers, B. (2006). Epidemiologia e biomarcadores em câncer de cabeça e pescoço ., 13(1), 34–38.
- Grupo de estudos da cabeça e do pescoço. (2001). Consensos Nacionais para o Diagnostico, Tratamento e Estadiamento.
- Haines, K. (2013). Pathology of head and neck neoplasms.
- Harrison et al. (2002). *Harrison: Medicina Interna* (15^a ed., pp. 525–557; 586–589). Rio de Janeiro: McGraw-Hill.
- Homma, A., Inamura, N., Oridate, N., Suzuki, S., Hatakeyama, H., Mizumachi, T., ... Fukuda, S. (2011). Concomitant weekly cisplatin and radiotherapy for head and neck cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 41(8), 980–6. doi:10.1093/jjco/hyr086
- Ibrahim, N. A., Björnsdottir, I., Alwan, A. S. Al, & Honore, P. H. (2013). Insights about health-related quality of life in cancer patients indicate demands for better pharmaceutical care. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*.
- INFARMED. (2010a). Folheto Informativo - Cisplatina. Retirado a 55-10-2013 de: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32533&tipo_doc=fi

INFARMED. (2010b). Folheto Informativo - Retirado a 2-1-2013 de:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45078&tipo_doc=fi

INFARMED. (2011). Folheto Informativo - 5-Fluorouracilo. Retirado a 8 -10-2013 de:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45077&tipo_doc=fi

INFARMED. (2013). *Prontuário Terapêutico*.

International Agency for Research on Cancer. (s.d.-a). Who classification of tumours of the oral cavity and oropharynx.

International Agency for Research on Cancer. (s.d.-b). Who histological classification of tumours of the salivary glands.

Jerjes, W., Upile, T., Radhi, H., Petrie, A., Abiola, J., Adams, A., Hopper, C. (2012). The effect of tobacco and alcohol and their reduction/cessation on mortality in oral cancer patients: short communication. *Head & neck oncology*, 4(1), 6.

Kester, M., Karpa, K. D., & Vrana, K. E. (2011). *Elsevier's Integrated Review Pharmacology* (2nd ed., pp. 79–91). Philadelphia: Elsevier Saunders.

Kondo, N., Takahashi, A., Ono, K., & Ohnishi, T. (2010). DNA damage induced by alkylating agents and repair pathways. *Journal of nucleic acids*, 2010, 543531.

Koontongkaew, S. (2013). The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *Journal of Cancer*, 4(1), 66–83.

Lee, J. H., Song, J. H., Lee, S. N., Kang, J. H., Kim, M. S., Sun, D. Il, & Kim, Y.-S. (2013). Adjuvant Postoperative Radiotherapy with or without Chemotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Importance of Patient Selection for the Postoperative Chemoradiotherapy. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*, 45(1), 31–9.

- Lee, S. C., López-Albaitero, A., & Ferris, R. L. (2009). Immunotherapy of head and neck cancer using tumor antigen-specific monoclonal antibodies. *Current Oncology Reports*, 11(2), 156–162.
- Lee, Y. J., Lee, C. G., Cho, B. C., Kim, G. E., Choi, H. J., Choi, E. C., ... Kim, J.-H. (2010). Weekly 5-fluorouracil plus cisplatin for concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. *Head & neck*, 32(2), 235–43.
- Lefebvre, J. L., & Licitra, L. (2013). Make Sense Campaign: White Paper.
- Leite, C. A. V. G., Callado, R. B., & Ribeiro, R. A. (2012). Receptores tirosina-quinase : implicações terapêuticas no câncer, 130–142.
- Ma, J., Liu, Y., Yang, X., Zhang, C., Zhang, Z., & Zhong, L. (2013). Induction chemotherapy in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *World journal of surgical oncology*, 11, 67.
- Marur, S., D'Souza, G., Westra, W. H., & Forastiere, A. a. (2010). HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *The lancet oncology*, 11(8), 781–9.
- MedlinePlus. (2011). Cisplatin Injection: Drug Information. Retirado a 14-10-2013 de: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a684036.html>
- National Cancer Institute. (s.d.-a). Head and Neck Cancers. Retirado a 6-10-2013 de: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/head-and-neck>
- National Cancer Institute. (s.d.-b). Laryngeal Cancer Treatment. Retirado a 16-10-2013 de: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/laryngeal/Patient>
- National Cancer Institute. (2006). What You Need To Know AboutTM Cancer. Retirado a 11-10-2013 de: <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/cancer/page6>
- National Cancer Institute. (2013). Drugs Approved for Head and Neck Cancer. Retirado a 12 -10-2013. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/head-and-neck-cancer>

- Nguyen, N. P., Kratz, S., Lemanski, C., Vock, J., Vinh-Hung, V., Olena Gorobets, ... Ampil, F. (2013). Image-guided radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Frontiers in oncology*, 3, 172.
- Ogawa, A. I., Takemoto, L. E., Navarro, P. D. L., & Heshiki, R. E. (2008). Salivary Glands Neoplasms, 409–418.
- Oliveira, P. A., Colaço, A., Chaves, R., & Guedes-pinto, H. (2007). Chemical carcinogenesis, 79, 593–616.
- Patel, D., & Golberg, R. (2006a). Cetuximab-Associated Infusion Reactions: Pathology and Management | Cancer Network. *Head & neck cancer, oncology Journal*. Retirado a 13-10-2013 de: <http://www.cancernetwork.com/palliative-and-supportive-care/cetuximab-associated-infusion-reactions-pathology-and-management/page/0/2>
- Patel, D., & Golberg, R. (2006b). Cetuximab-Associated Infusion Reactions: Pathology and Management | Cancer Network. *Head & neck cancer, Oncology Journal*. Retirado a 13-10-2013 de: <http://www.cancernetwork.com/palliative-and-supportive-care/cetuximab-associated-infusion-reactions-pathology-and-management>
- Pederson, A. W., Salama, J. K., Haraf, D. J., Witt, M. E., Stenson, K. M., Portugal, L., Blair, E. A. (2011). Adjuvant chemoradiotherapy for locoregionally advanced and high-risk salivary gland malignancies. *Head & neck oncology*, 3, 31.
- Perri, F., Della Vittoria Scarpato, G., Buonerba, C., Di Lorenzo, G., Longo, F., Muto, P., ... Caponigro, F. (2013). Combined chemo-radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinomas. *World journal of clinical oncology*, 4(2), 47–51.
- Pointreau, Y., Garaud, P., Chapet, S., Sire, C., Tuchais, C., Tortochaux, J., ... Calais, G. (2009). Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(7), 498–506.

- Pütz, M., & Wenz, F. (2012). Current strategies in radiotherapy of head and neck cancer. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*, 11, Doc02.
- Radosevich, J. (2013). *Head and Neck Cancer: Current Perspectives, Advances and Challenges* (7th ed., pp. 875–882). Springer.
- Rang, & Dale. (2012). *Farmacologia* (7th ed., pp. 673–687). Elsevier / Medicina Nacionais.
- Renet, S., Lebel, D., Prot-Labarthe, S., Therrien, R., Bourdon, O., & Bussi res, J.-F. (2013). Pilot Study on the Impact of Evidence-Based Data on Oncology Pharmacists' Perceptions. *Journal of pharmacy practice*.
- Riddick, D. S., Lee, C., Ramji, S., Chinje, E. C., Cowen, R. L., Williams, K. J., ... Waxman, D. J. (2005). Cancer chemotherapy and drug metabolism. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 33(8).
- Ridge, J., Mehra, R., Lango, M., & Feigenberg, S. (2013). Head and Neck Tumors | Cancer Network. Retirado a 18-10-2013 de: <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/head-and-neck-tumors>
- Rinaldi, V., Pagani, D., Torretta, S., & Pignataro, L. (2013). Transoral robotic surgery in the management of head and neck tumours. *Ecancermedicalscience*, 7, 359.
- Russell, J. S., & Colevas, a D. (2012). The use of epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Chemotherapy research and practice*, 2012, 761518.
- Santiago, F. (2011). Reac  es cut neas adversas aos inibidores do receptor do, 86(3), 483–490.
- Seeley, R. R. (2011). *Seeley's Anatomy & Physiology* (6th ed., pp. 866–870). New York, NY: McGraw-Hill.

- Sharma, a, Mohanti, B. K., Thakar, a, Bahadur, S., & Bhasker, S. (2010). Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 21(11), 2272–7.
- Silveira, A. (2009). Qualidade de vida em doentes oncológicos da cabeça e pescoço tratados no Instituto Português de Oncologia do Porto : comparação de instrumentos de medida, 59–66.
- Silveira, A., Sequeira, T., Lopes, C., & Monteiro, E. (2012). Oncologia de Cabeça e Pescoço : enquadramento epidemiológico e clínico na avaliação da Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde Head and Neck Cancer : Health Related Quality of Life Assessment epidemiological perspectives, 15(1), 38–48.
- Snell, R. (2011). *Clinical Anatomy by Regions* (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Song, S. (2012). General Principles Of Radiation Therapy For Head and Neck Cancer.
- Song, S. (2013). Definitive radiotherapy for advanced head and neck cancer: Dose and fractionation schedule.
- Specenier, P., & Vermorken, J. B. (2013). Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment. *Biologics : targets & therapy*, 7, 77–90.
- Stenson, K. (2013). Epidemiology and risk factors for head and neck cancer.
- Stenson, K., & Poon, C. (2013). Overview of The Diagnosis and Staging of Head and Neck Cancer.
- Stephenson, R. M., Lim, C. M., Matthews, M., Dietsch, G., Hershberg, R., & Ferris, R. L. (2013). TLR8 stimulation enhances cetuximab-mediated natural killer cell lysis of head and neck cancer cells and dendritic cell cross-priming of EGFR-specific CD8+ T cells. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*, 62(8), 1347–57.

- Strand, L. M., Cipolle, R. J., Morley, P. C., & Frakes, M. J. (2004). The Impact of Pharmaceutical Care Practice on the Practitioner and the Patient in the Ambulatory Practice Setting: Twenty-five Years of Experience, 3987–4001.
- Sudhakar, A. (2009). History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *Journal of cancer science & therapy*, 1(2), 1–4.
- Taketa, C., Shimosato, Y., Nagano, A., Washizu, K., Matsuura, S., Ono, I., & Ebihara, S. (2010). Effects of bleomycin for epidermoid carcinoma of head and neck. *Japanese journal of clinical oncology*, 40(9), e41–53.
- Talmadge, J. E., & Fidler, I. J. (2010). AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer research*, 70(14), 5649–69.
- Teymoortash, A., & Werner, J. A. (2012). [Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer]. *Laryngo- rhinotologie*, 91 Suppl 1, S102–22.
- The pharyngeal cavity: The nasopharynx, oropharynx and laryngopharynx. (2012). Retirado a 3-09-2013 de: <http://www.neuronarc.com/the-pharyngeal-cavity-the-nasopharynx-oropharynx-and-laryngopharynx.html>.
- Trounce, J. R. (1979). Dosage and the pharmacokinetics of cytotoxic drugs. *British journal of clinical pharmacology*, 8(3), 205–7. Retirado a 11-10-2013 de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1429797&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Vincenzi, B., Santini, D., & Tonini, G. (2006). New issues on cetuximab mechanism of action in epidermal growth factor receptor-negative colorectal cancer: the role of vascular endothelial growth factor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(12), 1957; author reply 1957–8.
- Vokes, E. E. (2010). Induction chemotherapy for head and neck cancer: recent data. *The oncologist*, 15 Suppl 3(Supplement 3), 3–7.
- Werning, J., Amdur, O., & Yeung, A. (2012). Tumors of the Nasal Cavity.

Wienberg, R., & Valastyan, S. (2012). Tumor Metastasis : Molecular Insights and Evolving Paradigms, *147*(2), 275–292.

Yokota, J. (2000). Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis*, *21*(3), 497–503.

Retirado a 20-09-2013 de:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3174163&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>